

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO ASOCIADA
A OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: FACTORES
ETIOPATOGÉNICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO
CON METFORMINA**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por la licenciada

Dña. ANDREA BARTUCCI SCHAMIR

Director: Prof. Dr. Jesús Argente Oliver

Codirector: Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno

Madrid, 2015

ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS

II. REVISION DOCTRINAL

Obesidad

Obesidad Infantil

Definición

Epidemiología

Etiología

Fisiopatología del Tejido Adiposo

Adiponectina

Leptina

Valoración de la obesidad en la infancia

Aspectos clínicos de la obesidad en la infancia

Alteraciones del Metabolismo hidrocarbonado

Alteración de la Glucemia en Ayuno

Intolerancia a los Hidratos de Carbono

Resistencia Insulínica

Comorbilidades asociadas la Resistencia Insulínica

Prediabetes

Diabetes

Evaluación del Metabolismo Hidrocarbonado

Métodos directos

La técnica del pinzamiento (clamp en terminología anglosajona)

Modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (MMg)

Métodos indirectos

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Índice de resistencia a la acción periférica de la insulina (HOMA)

Índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina (QUICK)

Índice de sensibilidad corporal total de la insulina (WBISI)

Área bajo la curva (AUC)

Índice Insulinogénico (I.I)

Índice de disposición oral a la glucemia (o DI)

Medidas Terapéuticas para el tratamiento de la Obesidad Infantil y sus Comorbilidades Metabólicas

Tratamiento farmacológico

Generalidades

Tratamiento farmacológico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Metformina

III. HIPOTESIS

IV. OBJETIVOS

V. PACIENTES Y MÉTODOS

VI. RESULTADOS

Resultados en situación basal

Resultados al año

VII. DISCUSIÓN

VIII. CONCLUSIONES

IX. BIBLIOGRAFIA

X. ABREVIATURAS

I. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a quienes han confiado en mí. A los que me han estimulado constantemente para poder lograr mis objetivos. Aquellos que me han acompañado durante toda mi carrera, desde estudiante de medicina hasta el día de hoy. Estoy agradecida de haber tenido la posibilidad de haber aprendido junto a excelentes profesionales, en Madrid, Buenos Aires y en Pittsburgh, quienes me han ayudado a que sea posible este trabajo:

Agradezco en primer lugar al Profesor Dr. Jesús Argente, por haberme permitido cumplir el sueño de estar aquí y acogerme en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús para formarme en Endocrinología Infantil e Investigación bajo su dirección.

Agradezco al Dr. Martos Moreno por su constante ayuda, quien ejerció la coordinación con absoluta responsabilidad, compromiso y dedicación, orientándome día a día en el trabajo e interpretación de los resultados obtenidos.

Agradezco al Dr. Vicente Barrios, a las enfermeras María José, Graciela y Carmen, a la auxiliar Lola y María José por su amistad, ayuda inagotable y aliento constante para llevar a cabo este proyecto.

Mis más sinceros agradecimientos al Profesor Dr. Grosman, mentor quien ha estado a mi lado durante todo este proceso; desde mis desde inicios como estudiante de medicina, enseñándome y orientándome con sabiduría y cariño, estando presente en los momentos más difíciles de mi vida.

Agradezco a la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, por haberme otorgado una beca para poder financiar este trabajo, con el apoyo de los Profesores Dr. Argente y Dr. Grosman.

Agradezco a la Profesora Dra. Ingrid Libman, quien me ha introducido en la investigación antes de ser pediatra. A pesar de la distancia, continúa enseñándome y aconsejándome. Es una de las personas más brillantes que he conocido. Gracias a ella y el equipo de trabajo de la Dra. Arslanian en Pittsburgh, PA, por darme la oportunidad.

A Libertad, mi confidente, sin ella no hubiera logrado desarrollar mi carrera.

A mi familia, por su amor constante.

II. REVISIÓN DOCTRINAL

OBESIDAD

La obesidad consiste en la acumulación excesiva de tejido adiposo que ocasiona la coexistencia de patologías asociadas, o un incremento del riesgo de padecer las mismas y del riesgo de mortalidad precoz (1). Para poder definir la obesidad es necesario poder estimar o cuantificar el contenido graso corporal. El método más utilizado es la estimación indirecta, mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC, $[(\text{Peso} = (\text{Kg}) / \text{Talla}^2 (\text{metros}))]$).

En la población adulta la Organización Mundial de la Salud recomienda la definición de sobrepeso a partir del $\text{IMC} \geq 25$ (2) y de obesidad a partir de un $\text{IMC} \geq 30$; ambos están universalmente aceptados en la práctica clínica (3). A pesar de ello, actualmente existe un debate sobre la necesidad de puntos de corte específicos en determinados grupos étnicos y razas (4, 5).

En relación a la población adulta, la obesidad tiene un gran impacto en la salud individual, así como en los servicios de salud a través de un amplio espectro de enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión, dislipemia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, ciertos tipos de cáncer, osteoartritis, y depresión (3).

OBESIDAD INFANTIL

Definición de obesidad pediátrica

Un niño presenta un exceso de grasa corporal cuando su IMC supera el percentil 95 para su edad y sexo (6), siendo su punto de corte +2SDS por encima del valor medio de este parámetro, coincidiendo así con la propuesta organizativa de la Organización Mundial de la Salud (7).

El IMC muestra buena correlación con el contenido graso tanto en adultos como en niños si bien su interpretación en términos de contenido graso corporal difiere según del sexo, la edad, el grado de maduración en niños y adolescentes, siendo sus mayores limitaciones su incapacidad para discernir el grado de desarrollo de masa muscular y para informar respecto a la distribución del contenido graso entre los distintos depósitos corporales. Pese a estas limitaciones, el empleo de IMC como estimación indirecta del contenido graso corporales es universal y, consecuentemente, la definición de obesidad, también en el niño, se ha formulado en relación a este índice.

El grupo internacional de trabajo sobre obesidad (*International Obesity Task Force*, IOTF) define actualmente el sobrepeso en niños como un IMC comprendido entre los percentiles 91 y 98, de acuerdo con las referencias de Cole y colaboradores (8), y la obesidad como un percentil igual o superior al 99, por medio de una extrapolación de los valores correspondientes a 25 y 30 kg/m² en el adulto, respectivamente (9).

En cambio, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica (CDC), en su informe del año 2006, formula una nueva categoría, definida como riesgo de sobrepeso en niños cuyo IMC se sitúa entre los percentiles 85 y 94, agrupando en la denominación de sobrepeso a todos aquellos cuyo IMC iguala o supera el percentil 95 de las referencias del propio CDC del año 2000, sin referir el término obesidad (10). La categoría riesgo de sobrepeso no hace referencia a un riesgo futuro, sino que indica la posibilidad de la existencia, ya en ese momento, de un exceso de grasa corporal, que precisa un estudio más específico para su confirmación.

Idealmente, una definición común de la obesidad infantil debería ser adoptada, pero, como hemos referido, actualmente no existe un consenso universalmente aceptado.

Al margen de las formas secundarias de obesidad, desde el punto de vista etiológico, en relación con su base genética, podríamos diferenciar tres tipos de obesidad:

-Monogénica: definida como la consecuencia de la alteración de un único gen, ya sea por deficiencia, delección o mutación. Los pacientes afectados de este tipo de obesidad constituyen una minoría respecto al total de la población infantil con obesidad, si bien todos tienen en común la presencia de una obesidad muy intensa y de inicio precoz.

-Asociada a síndromes: la obesidad constituye un rasgo fenotípico destacado en muchos síndromes de herencia mendeliana. Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos.

-"Común o Poligénica": Es el tipo de obesidad infantil más frecuente. La coexistencia de una nutrición hipercalórica con unos niveles reducidos de actividad física, determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo. Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional "obesogénico" y a similares limitaciones de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en similar grado. Esto es debido a que estos factores "exógenos" actúan sobre una base "endógena", la información genética propia de cada individuo, lo cual explicaría, al menos en parte, la gran heredabilidad familiar de la obesidad (11).

Epidemiología

La obesidad infanto-juvenil es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en los países occidentales. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2006 la prevalencia infantil de sobrepeso y obesidad en Europa era del 31,8 y 7,9 por ciento, respectivamente. Así, casi el 50 por ciento de los niños europeos presentarían sobrepeso u obesidad.

En las últimas tres décadas, el aumento significativo de sobrepeso / obesidad en la infancia ha sido observado en todo el mundo. En muchos de los países

industrializados, como los EE.UU., Reino Unido, Japón, Alemania, Francia, Australia y Canadá, la prevalencia sobrepeso / obesidad en edades pediátricas se duplicó o incluso triplicó desde finales de 1970 (12).

La prevalencia de obesidad infantil en España se encuentra entre las mayores de Europa, junto con Malta, Italia, Reino Unido y Grecia (13-15). El informe SESPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria) del año 2010 refería valores de exceso de peso infantil del 35 por ciento (el 20 por ciento de sobrepeso y el 15 por ciento de obesidad). Estudios recientes han revelado diferencias apreciables en obesidad y sobrepeso entre diferentes países de Europa (16, 17). En un estudio transversal publicado en 2011 sobre peso y talla medidos en niños de 10–12 años de siete países europeos (18), las diferencias en exceso de peso (sobrepeso más obesidad) oscilaron entre el 44,4 por ciento de los varones en Grecia hasta el 13,5 por ciento de las mujeres en Bélgica. España, por lo tanto, presenta valores altos, de los mayores de Europa, y similares a los de Estados Unidos, cuya prevalencia de exceso de peso fue del 37,1 por ciento de los niños de 6-11 años y del 34 por ciento de los de 12-19 años (19).

En nuestro medio, la prevalencia de obesidad infantil aumentó considerablemente entre las décadas de 1980 y 2000, pasando del 4,9 por ciento de prevalencia de obesidad documentado en el estudio PAIDOS en 1984, hasta el 13,9 por ciento objetivado en el estudio enKid en el año 2000 (12,4 por ciento para el sobrepeso) (20).

A la falta de una definición consensuada de obesidad que dificulta la comparación entre estudios hay que añadir que con frecuencia los datos disponibles proceden de investigaciones, fundamentalmente encuestas de salud, en los que el peso y la talla no se miden directamente, sino que se basan en estimaciones declaradas por los participantes o sus responsables, con el consiguiente sesgo tendente a subestimar la prevalencia de obesidad (21-27).

Los datos nacionales más recientes son los publicados por el Ministerio de Sanidad. En la última encuesta nacional de salud publicada (2011-2012) se informa que un 27,8 por ciento de esta población, padece obesidad o sobrepeso. Uno de cada 10 niños tiene obesidad y dos sobrepeso, similares en ambos sexos. Al comparar con la Encuesta Nacional de Salud de España (año 2006) en la cual comunicaron una

prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en población de 2 a 17 años del 27,6 por ciento, podríamos decir que en nuestro país se reproduce la tendencia a la estabilización de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, ya apuntada en otros países.

Etiología de la Obesidad Infantil

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de múltiples líneas de investigación que nos han permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos reguladores del balance energético, de las bases genéticas sobre las que se produce, o no, la acumulación patológica de tejido adiposo, así como en el análisis de la función, o disfunción, endocrinológica de éste.

Para poder entender la etiología de la obesidad infantil es imprescindible entender los mecanismos reguladores del apetito. No obstante, se conocen mecanismos fisiopatológicos que relacionan la ingesta con el gasto energético, estado de reservas energéticas del organismo, funcionamiento gastrointestinal, estado metabólico y sistema nervioso central, aunque el conocimiento de su interrelación es aún limitado.

Fisiopatología del tejido adiposo

El tejido adiposo ha sido considerado un tejido relativamente quiescente en humanos, particularmente con respecto a su metabolismo oxidativo, donde se pensaba que su función era exclusivamente el almacenamiento del exceso de grasa. En los últimos años se ha demostrado que el tejido adiposo desempeña un papel central en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, produciendo un gran número de hormonas, denominadas adipocinas.

En función del balance energético, el tejido adiposo tenderá a la lipólisis de los triglicéridos (TG), por acción de la lipoproteína lipasa (LPL), hacia ácidos grasos libres (AGL) y glicerol o tenderá hacia la esterificación de ambos compuestos formando TG. En épocas prolongadas de balance energético positivo se produce una hipertrofia

adipocitaria que conlleva un cambio en el perfil secretor del adipocito con consecuencias metabólicas e inmunes.

El tejido adiposo, como órgano endocrino, segrega hormonas y otros péptidos con acción endocrina, tanto por parte de las células endoteliales, fibroblastos, leucocitos, macrófagos, como por parte de los adipocitos. Éstos péptidos se denominan adipoquinas. Entre ellas destacan la leptina y la adiponectina, ambas de producción preferente, si no, exclusivamente adipocitaria. Las adipoquinas actúan sobre diferentes órganos como cerebro, hígado, músculo esquelético y sistema inmune. Modulan el balance energético, la sensibilidad a la insulina, el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, la inflamación, aterogénesis, hemostasia, y tensión arterial (TA). La alteración en la secreción de las mismas que se produce en la obesidad, puede dar lugar a un incremento del riesgo metabólico y cardiovascular. No obstante, su expresión génica y secreción por el tejido adiposo es dinámica y modificable con las variaciones ponderales (28, 29).

Se distinguen dos grandes tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo pardo o marrón (TAM). El TAM posee adipocitos multiloculares con abundantes mitocondrias que expresan altas cantidades de proteína desacoplante 1 (UCP1), la cual es la responsable de la actividad termogénica de este tejido (30). Por el contrario, el TAB está formado por adipocitos uniloculares y tiene menor número de mitocondrias. La principal función de este tejido es, por tanto, almacenar la reserva corporal de energía en forma de triglicéridos y la distribución de la misma a otros tejidos en los periodos de ayuno.

Hasta hace poco, se creía que solo se encontraba grasa parda en animales y en recién nacidos, sin embargo, se ha identificado en seres humanos adultos (31, 32) a su vez la identificación de las UCP1 en el tejido adiposo blanco (33), ha llevado a reevaluar la capacidad termogénica de este tejido. La presencia de tejido pardo en los seres humanos ha sido confirmada, pero la relación entre las UCP1 frente al gasto energético, resistencia a la insulina y la obesidad no ha sido demostrada.

El desarrollo de obesidad determina la instauración de cambios histológicos, metabólicos y endocrinos en el TAB. La importancia relativa de cada uno de estos factores sobre las modificaciones ejercidas por la obesidad sobre el TAB varía a lo largo

de las distintas etapas del desarrollo en el ser humano. Los adultos, tanto con normopeso como con obesidad, mantienen una población adipocitaria, sobre la base de una tasa proporcionada de adipogénesis y apoptosis adipocitaria. Por el contrario, los niños y adolescentes incrementan, paulatinamente, el número de adipocitos de su TAB, con una tasa de proliferación superior en los pacientes obesos en comparación con los sujetos delgados (34). De aquí surge el modelo de desarrollo de una “obesidad hiperplásica” en los niños, con un incremento del número de adipocitos, aunque con un tamaño normal, frente a un modelo de desarrollo de una “obesidad hipertrófica” en el adulto, con un incremento del volumen de los adipocitos preexistentes. El contraste entre las características del TAB en ambos modelos de obesidad influye, de forma determinante, en las diferencias observadas en la dinámica de secreción de adipoquinas a lo largo de las distintas etapas de la vida en relación con la instauración de la obesidad (35-37).

A continuación se resumen las características de las adipoquinas más importantes:

Adiponectina

La adiponectina (ADP) también denominada Adipo Q GBP28, apM1 es una proteína de 30 kDa descrita por primera vez en 1995. El gen de la ADP se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3 (q27), tiene una extensión de 17 kb, está compuesto por tres exones y dos intrones. La proteína consta de 247 aminoácidos y está compuesta por una secuencia señal en el extremo amino terminal, un dominio hipervariable, un dominio colágeno y un dominio globular en el extremo carboxiterminal. Además presenta una alta homología estructural con el colágeno tipo VIII, X y con el componente C1q del complemento, y el dominio globular tiene una homología muy estrecha con la molécula del TNF- α (38).

Está producida exclusivamente por los adipocitos maduros, con mayor síntesis por parte de aquellos localizados en el TAB subcutáneo respecto a los del TAB visceral (39).

En el torrente circulatorio, los monómeros de ADP se unen formando homotrímeros que, a su vez, pueden conformar estructuras más complejas, como hexámeros de, aproximadamente, 180 kDa (bajo peso molecular, LMW) y polímeros (16-18 monómeros) de 400-600 kDa, denominados adiponectina de alto peso molecular (HMW-ADP).

La HMW-ADP es la más abundante en suero y se ha postulado como la determinante de las acciones metabólicas fundamentales de la adiponectina (40-42). El grado de sensibilidad a la acción periférica de la insulina parece correlacionar mejor con el cociente entre la adiponectina HMW/total (Sa) que con los niveles totales (T) de adiponectina circulante (38, 40, 43-45).

La adiponectina ejerce su función a través de sus receptores homólogos adipoR1 y adipoR2. El gen que codifica para adipoR1 se encuentra ubicado en el cromosoma 1p36.13-q41 y el que codifica para adipoR2 en el cromosoma 12p13.31, respectivamente. Los receptores se expresan en varios tejidos, siendo el receptor adipoR1 el más abundante en el músculo esquelético), lo que induce la proliferación del PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor alpha) y, como consecuencia, la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los ácidos grasos y en la captación de glucosa, mientras que el receptor adipoR2 es más abundante en el hígado y su estimulación determina la subsiguiente activación de la AMP-K, con un efecto inhibitorio sobre la gluconeogénesis.

Los efectos de la adiponectina sobre el músculo, el hígado y el TAB resultan en un incremento de la sensibilidad a la captación periférica de glucosa inducida por insulina y en la promoción de la oxidación de ácidos grasos (42). Estudios *in vitro* en el músculo, han demostrado que ocasiona un aumento de la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos (46). En el hígado, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el flujo de ácidos grasos libres, reduce la producción de glucosa e inhibe la expresión de enzimas hepáticas neoglucogénicas (47). Sobre el sistema cardiovascular, ejerce efectos cardioprotectores (48).

Los niveles séricos de adiponectina están correlacionados de forma negativa con el peso corporal, con el perímetro de cintura y los componentes del síndrome metabólico (SM) (49). Los niveles bajos de adiponectina también presentan correlación

positiva con el incremento del grosor de los vasos carotídeos (50) y están correlacionados inversamente con la dislipemia (51). Sin embargo, estos niveles aumentan cuando la sensibilidad a la insulina mejora, ya sea por una disminución del peso corporal o por el tratamiento con drogas sensibilizadoras de la insulina. Por lo tanto los tratamientos terapéuticos que pueden incrementar la sensibilidad de la insulina y mejorar niveles de la adiponectina tendrían además un efecto cardioprotector (52).

Existe evidencia de la implicación de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, como es la disminución de los niveles séricos de esta adipoquina en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de su grado de adiposidad (35, 53). La deficiencia genética de adiponectina se asocia al desarrollo de resistencia insulínica (RI), mientras que su administración a modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina (44). La RI parece, además, regular negativamente la expresión de adiponectina. Sin embargo, a pesar de que la influencia de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono parece evidente, los datos disponibles actualmente no permiten establecer una relación inequívoca entre los niveles de adiponectina y el grado de sensibilidad a la insulina.

Se ha demostrado en grupos de adolescentes obesos ya la correlación negativa entre contenido graso corporal, RI y niveles circulantes de adiponectina, descrita en los adultos (45, 54, 55). Sin embargo, mientras la asociación negativa existente entre RI y adiponectina sí que se observa ya en niños prepuberales, existen resultados contradictorios respecto a la correlación existente entre la adiponectina e IMC en este periodo vital (56).

Algunos estudios comunican la existencia de una correlación negativa (54) o la ausencia de correlación (57) entre ambos. Así como niveles de adiponectina total en niños obesos tanto reducidos (45, 58) como similares (57) a lo de sus coetáneos delgados.

Esto puede ser debido a la mayor capacidad del tejido para el reclutamiento de nuevos adipocitos desde los preadipocitos en estas edades tempranas de la vida, lo que podría limitar la hipertrofia de los adipocitos preexistentes y, por lo tanto, el mantenimiento de una población adipocitaria de “tamaño adecuado”, sin afectarse su

capacidad para la secreción de adiponectina, al menos durante algún tiempo (34, 59). De cualquier modo, el estudio específico de los complejos de HMW-ADP ha mostrado que, incluso en estas edades, la síntesis, secreción y posterior procesamiento postraducciona l de la adiponectina se ve afectado asociado a un incremento de RI (57). De forma interesante y análoga a las observaciones en adultos, la reducción ponderal se asocia a un incremento de los niveles circulantes de adiponectina a cualquier edad, probablemente debido a una “optimización” del tamaño de toda la población adipocitaria del niño y, secundariamente, de su patrón secretor (45, 57).

Leptina

El gen de la leptina en los humanos (*LEP*) se encuentra localizado en el cromosoma 7q31.3 y consta de tres exones y dos intrones con una extensión de 20 kilobases. La región que codifica la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3 y codifica para una proteína de 167 aminoácidos y 16 kDa.

La leptina es producida principalmente en el tejido adiposo, pero también se expresa en muchos otros tejidos, incluyendo la placenta, glándula mamaria, testículos, ovario, endometrio, estómago, hipotálamo e hipófisis, entre otros (60).

La leptina posee un receptor específico (OB-R) del que se conocen, al menos, 6 isoformas (OBRa, OBRb, OBRc, OBRd, OBRe, OBR_f) (61, 62). El receptor soluble de la leptina (sOB-R) mediante isoformas específicas permite el transporte de la leptina través de la barrera hematoencefálica (BHE). Su isoforma “larga” (OR-Rb, la única capaz de activar sus vías de señalización) es particularmente abundante en el hipotálamo. El sOB-R se une a la leptina de forma isomolecular, regulando su biodisponibilidad y su acción (61). Los niveles circulantes del sOB-R pueden ser cuantificados y varían, de forma especular a los de leptina, bajo la influencia de los cambios en el contenido graso corporal.

Se expresa en el hipotálamo; en particular, en el núcleo *arcuato* (ARC), la región hipotálamo ventromedial (HVM), el hipotálamo lateral, el hipotálamo dorsomedial (DMH), y el núcleo premamilar ventral (63). A través de su receptor, la leptina interactúa con las neuronas del núcleo ARC, principalmente estimulando la estirpe neuronal productora de proopiomelanocortina (POMC) y el péptido regulado por

cocaína y anfetamina (CART), responsables del estímulo anorexigénico. Después de su escisión proteolítica, la POMC genera la hormona estimulante melanocitaria alfa (α MSH), que estimula los receptores de melanocortina 3 y, sobre todo, 4 (MC3R y MC4R), determinantes en la traducción del impulso anorexigénico.

El incremento de los niveles séricos de leptina libre observado en la obesidad, resultante del aumento de secreción de leptina y de la disminución de su receptor soluble, no se reproduce en el líquido cefalorraquídeo, ni en su señalización hipotalámica (38, 64). Este estado se ha descrito como “resistencia a la leptina” y parece ser consecuencia de la saturación de su transporte a través de la BHE, sumada a una señalización defectuosa de la misma en el hipotálamo. Esta situación, observada en la mayor parte de los pacientes afectados de obesidad, en cualquier edad, parece reversible, al menos de forma parcial, tras la reducción ponderal (64).

La leptina circula en el torrente sanguíneo tanto libre como unida a proteínas, fundamentalmente a la isoforma soluble de su receptor específico, mostrando moderadas fluctuaciones siguiendo un ritmo circadiano, siendo los niveles más bajos a media tarde y los niveles más altos entre la medianoche y la madrugada (65). Las características de la secreción pulsátil de leptina son similares en los individuos delgados y obesos, con la excepción que los obesos presentan mayores amplitudes de pulso de la leptina. Los niveles circulantes de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de grasa en el cuerpo (66) y fluctúan con cambios agudos en la ingesta calórica (67). Las mujeres tienden a tener mayores concentraciones de leptina que los hombres. Este dimorfismo sexual, que es independiente del IMC, se atribuye en parte a las diferencias en el porcentaje de masa grasa, la distribución de la grasa corporal y las hormonas sexuales (68). La grasa subcutánea expresa más ARNm de leptina de grasa visceral, y esto puede contribuir, al menos parcialmente, a que las mujeres tengan valores más elevados que los hombres. Por lo tanto, en comparación con la grasa visceral, la acumulación subcutánea de grasa se asocia con niveles más altos de leptina y las complicaciones esteatósicas y lipotóxicas aparecen con mayor frecuencia en la obesidad visceral (**Tabla 1**).

Tabla 1: Factores que afectan la regulación de los valores séricos de Leptina.

Factores que promueven la secreción de Leptina	Factores que inhiben la secreción de Leptina
Exceso de energía (obesidad)	Disminución de energía (delgadez)
Sobrealimentación	Ayuno
Glucosa	Hormonas tiroideas
Aminoácidos	Ácidos grasos y otros metabolitos
Insulina	Catecolaminas y agonistas adrenérgicos
Glucocorticoides	Andrógenos
Estrógenos	PPAR γ
Citoquinas que intervienen en la	Citoquinas que intervienen en la
Inflamación: $\text{TNF}\alpha$, IL-6 (efecto agudo)	inflamación $\text{TNF}\alpha$, IL-6 (efecto prolongado)

Origen: adaptado de Hyun-Seuk Moon y colaboradores (69).

En relación con el metabolismo de la glucosa, la leptina regula la homeostasis de la glucosa. Entre los mecanismo implicados, la leptina inhibe la secreción de insulina por las células β -pancreáticas, estimula la utilización de glucosa, particularmente mediante la captación desde el músculo esquelético y promueve el transporte de glucosa a través del intestino delgado (70). Siempre que la acción de la leptina no esté presente, ya sea por hipoleptinemia o por resistencia a la leptina, el aumento de la ingesta podría dar lugar a la deposición de grasa ectópica (fuera del tejido adiposo) determinando la aparición de esteatosis, lipotoxicidad y lipoapoptosis, que pueden resultar en el desarrollo de resistencia insulínica y DM2.

En relación con metabolismo lipídico, la leptina estimula la lipólisis en el adipocito, tanto *in vivo* como *in vitro*, provoca una modificación del reparto lipídico en el tejido muscular, estimula la termogénesis en el TAM y es capaz de aumentar la síntesis de ácidos grasos en el hígado (71).

La deficiencia genética de esta hormona provoca hiperfagia, obesidad, disminución de la tasa metabólica y se ha demostrado que la administración posterior de la misma revierte las alteraciones (72). En niños con deficiencia de leptina, la administración de la misma redujo de forma muy importante la ingesta de alimentos (73), disminuyó la glucemia en ayunas y postprandial.

En contraste con los pocos sujetos obesos con deficiencia congénita de leptina, la mayoría de los individuos obesos exhiben mayores concentraciones de leptina que los sujetos delgados debido a su mayor cantidad de masa grasa y no responden a la leptina exógena, debido a la resistencia a la leptina (74).

En conclusión, la leptina es una hormona secretada por adipocitos que interactúa con varios órganos que están implicados en la regulación de la homeostasis energética y el metabolismo. A pesar de los avances en términos de comprensión de la fisiología de la leptina, todavía hay varias cuestiones fundamentales sin entender, particularmente con respecto a los efectos de la leptina sobre el metabolismo de glucosa.

Valoración de la obesidad en la infancia

La valoración de la obesidad infantil es más dificultosa que en el adulto, debido a que los niños experimentan continuos cambios en la composición corporal durante el crecimiento y desarrollo, característico de esta etapa de la vida (21).

Es importante evaluar tanto el contenido graso corporal total, como la distribución de dicho tejido graso, entre los compartimentos adiposo y visceral, ya que desempeñan un papel distinto en la eventual génesis de las complicaciones metabólicas.

El contenido graso corporal total puede ser medido de forma directa mediante diferentes técnicas como la hidrodensitometría, pletismografía, absorciometría dual

energética de rayos X o bio-impedanciometría, que se emplean sobre todo, para evaluar su distribución. Actualmente, estos métodos no se realizan en la práctica diaria, salvo en centros especializados, prevaleciendo su uso para la investigación clínica. Sin embargo los métodos indirectos, basados en la antropometría, son más, fáciles y reproducibles. Así, se emplea el IMC para la estimación indirecta del contenido graso corporal total y la medición del perímetro de la cintura (PC), el cociente cintura-cadera y la medición de los pliegues cutáneos, para la evaluación de su distribución.

Aspectos Clínicos de la obesidad Infantil

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo es posible objetivar toda una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las eventuales exploraciones complementarias necesarias.

La anamnesis incidirá en aquellos antecedentes tanto familiares como personales que nos puedan orientar respecto a la etiología de la obesidad que presenta el paciente. Junto a esta anamnesis detallada, se debe realizar una exploración pediátrica general, pero específicamente dirigida a la detección de cualquier signo que pueda orientar hacia la causa de la obesidad o a la existencia de comorbilidades asociadas. En ella hay que considerar especialmente: antecedentes perinatales y primer año, evaluar antecedentes familiares, patológicos, períodos críticos (75) como también evaluación de la ingesta calórica, nivel de actividad física, aspectos psicológicos y fundamentalmente el examen físico:

- Aspecto y actitud general, tono muscular, signos de retraso psicomotor.
- Coloración de piel y mucosas hiper/hipopigmentación, acantosis nigricans (hipopigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles, asociada a RI). Presencia de estrías y coloración de las mismas (rojo-vinosas en hipercortisolismo). Acné y/o hirsutismo (síndrome de ovario poliquístico).
- Inspección y palpación de la glándula tiroidea

- Presencia de hepatomegalia (esteatohepatitis no alcohólica: EHNA).
- Estadio puberal
- Registro de tensión arterial (TA). Las determinaciones de TA deben ser percentiladas en referencia al sexo, edad y talla del individuo. El hallazgo de HTA franca en el niño, aún en el contexto de la obesidad, conlleva la necesidad de un estudio detallado, incluyendo un registro continuado de TA, un estudio cardiológico para evaluar su posible repercusión retrógrada y un estudio nefrológico para descartar causas renales de la misma.

Exámenes complementarios:

Se recomienda estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas (GOT y GPT), glucemia basal y perfil lipídico (si supera el 6,5 por ciento).

El resto de exploraciones complementarias a realizar estarán determinadas por los datos relevantes de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física. La ecografía es la prueba de elección ante la sospecha de la existencia de EHNA en pacientes obesos con aumento de las transaminasa y/o signos de RI.

El estudio de las concentraciones circulantes de adipoquinas (hormonas segregadas por el tejido adiposo como adiponectina, leptina, receptor soluble de leptina, entre otras) o de posibles mutaciones monogénicas no está indicado de forma sistemática en el estudio de la obesidad infantil, debiéndose, por el contrario, solicitar ante la sospecha clínica de estas entidades y confirmando los hallazgos por medio del estudio molecular correspondiente siempre que esté disponible.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

La progresión clínica del estado euglicémico hacia la intolerancia de hidratos de carbono evoluciona con el tiempo, siendo habitualmente la resistencia a la insulina la primera anomalía detectable en el niño (57). Sin embargo, ciertos estudios avalan que un porcentaje reseñable de pacientes inicialmente clasificados como euglicémicos, tras un período de dos años desarrollan intolerancia a hidratos de carbono (76).

La obesidad induce un estado de insensibilidad periférica a la acción de la insulina, que intenta ser compensada con un aumento de secreción a nivel pancreático y que se traduce en hiperinsulinemia crónica (77). Por este motivo un porcentaje de niños y adolescentes obesos, desde un 25 por ciento a un 45 por ciento, según autores (77, 78), presenta una disminución de tolerancia a la glucosa.

Aunque no existe consenso sobre el método diagnóstico idóneo para las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la obesidad infantil, se debe considerar la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en aquellos casos en los que el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano, asiático) y/o existan alteraciones de la glucemia en ayuno (≥ 100 mg/dl) o insulina basal (≥ 15 μ U/ml), dislipemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas al hiperinsulinismo como acantosis nigricans o síntomas de síndrome ovario poliquístico (SOP) (79).

Por medio del TTOG se pueden definir las siguientes entidades:

- Alteración de la glucemia en ayunas (AGA, ≥ 100 mg/dl);
- Intolerancia a los hidratos de carbono (IHC, glucemia tras 2 horas en el TTOG 140-199 mg/dl),
- DM2 (glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o tras 2 horas del TTOG ≥ 200 mg/dl en 2 ocasiones). En este último caso es preciso registrar las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que desde el año 2013 ha sido propuesto por la Asociación Americana de Diabetes, como marcador diagnóstico de prediabetes (5,7-6,4 por ciento) o diabetes (80).

Debe tenerse en cuenta que la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones de diabetes definen el punto de corte para AGA cuando los niveles de glucemia son igual o mayores de 110 mg/dl.

Según la etnia prevalente en algunos grupos, la principal causa de morbilidad en los pacientes con obesidad es la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. Según datos de la sociedad Americana de Diabetes, entre el 8 y el 45 por ciento de niños diagnosticados de diabetes están afectados de diabetes no inmune, aunque ambos estados pueden ser clínicamente indistinguibles. Éste es el motivo por el cual la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud recomienden la realización de cribado en niños de 10 ó más años que presenten sobrepeso y/o obesidad (81).

Alteración de la glucemia en ayuno (AGA)

Los pacientes que presentan esta entidad tienen secreción basal de insulina y su primera fase de secreción (demostrado a través del clamp hiperglucémico) alteradas a diferencia de la segunda fase en la cual la secreción y la sensibilidad insulínica se encuentran normales (82). Siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (80), los pacientes con factores de riesgo, deben realizar la prueba de glucemia en ayuno a pesar de reconocer sus limitaciones (83). La mayoría de los niños con IHC tienen una glucemia en ayunas normal (77), sugiriendo que la determinación de la glucemia en ayuno no sea el parámetro más adecuado para identificar prediabetes, considerándose la TTOG la prueba de elección. Sin embargo, un estudio reciente (84) sobre la metodología propuesta por la Asociación Americana de Diabetes para la determinación de IHC cuestiona la necesidad de realizar la TTOG ya que demuestran que la glucemia en ayuno junto con el perfil lipídico en ayunas aumenta el valor predictivo de padecer IHC.

Intolerancia a los Hidratos de Carbono (IHC)

La etiología y la fisiopatología de la intolerancia a los hidratos de carbono y la alteración de la glucemia en ayuno son distintas. En la IHC la secreción de insulina basal es normal pero la primera y segunda fase de secreción y sensibilidad a la glucemia se encuentra alterada pero parcialmente conservada, a diferencia de los niños diabéticos

obesos, en donde ambas fases de secreción de la insulina se encuentran deterioradas (85).

La hiperinsulinemia compensatoria se cree que es el primer cambio fisiopatológico que precede a la siguiente etapa asociada con depleción en la secreción de la insulina y, finalmente, conduce a la hiperglucemia crónica y a la diabetes (86, 87). Varios estudios han demostrado que la sensibilidad a la insulina en jóvenes obesos con diabetes tipo 2 puede ser significativamente (2-3 veces) menor en comparación con niños obesos no diabéticos pareados por edad, sexo e índice de masa corporal (88).

Básicamente hay mayor resistencia a la insulina muscular junto a la falta de respuesta adecuada de la célula β del páncreas, provocando hiperglucemia. El TTOG es el método diagnóstico de elección para diagnosticar IHC en la práctica diaria a pesar de la larga duración de la prueba y a que algunos estudios cuestionan su reproducibilidad (89) (90). A pesar de la falta de grandes estudios, está aceptado que pacientes con IHC tienen deterioro de la secreción de insulina al comparar pacientes obesos con TTOG normal (91). La RI y el deterioro de la célula β son los dos componentes clave en la patogénesis de la diabetes tipo 2.

La alteración en la secreción de adipocinas es un síntoma temprano de la disfunción del tejido adiposo y podría contribuir al desarrollo de DM2 en pacientes obesos (92, 93). Sin embargo, no es del todo claro si la alteración en la secreción de adipocinas ya está presente en niños obesos con IHC (94).

En la actualidad pocos estudios han evaluado el patrón secretor de las adipocinas en la transición de la normoglucemia hacia la IHC en adultos y en niños obesos. Algunos trabajos han demostrado disminución de la adiponectina en pacientes prediabéticos con AGA y o IHC frente a pacientes con glucemia normal en adultos (95).

Resistencia a la insulina (RI)

La insulina es el principal regulador de la homeostasis de la glucosa y los lípidos. La insulina disminuye las concentraciones de glucosa, inhibe la gluconeogénesis y la lisis de glucógeno en el hígado (glucogenolisis). Asimismo, favorece el ingreso de la glucosa en el músculo estriado y el tejido adiposo. Por otro lado, la insulina favorece la síntesis de triglicéridos en el hígado y en el tejido adiposo,

incrementando la circulación de las lipoproteínas para estimular la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo e inhibiendo la lipólisis del tejido adiposo y en el músculo (96, 97).

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de la insulina plasmática, en concentraciones habituales, para promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e, incluso, en una DM2 cuando esta capacidad compensadora fracasa (98).

La RI está significativamente relacionada con la obesidad y el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares en los niños. Sin embargo, hay una ausencia de consenso en cuanto al modo y a los criterios necesarios para establecer el diagnóstico de RI en la infancia. Para abordar el estado actual del método para determinar RI en los niños, la Sociedad Europea de Pediatría Endocrinología (ESPE), la Sociedad de Pediatría Endocrinológica Lawson Wilkins (LWSES), Sociedad Internacional de Diabetes en la Infancia y la Adolescencia (ISPAD), la Sociedad Endócrino Pediátrica de la Asia Pacífica (APPES), el Grupo Endócrino Pediátrico Australasiano (APEG), la Sociedad Latino-Americana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), y la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica (EEMJ) convocaron en 2010 un panel de expertos para realizar un consenso sobre la RI en la infancia (99), del que se derivaron las siguientes consideraciones.

La RI es más común en los pacientes con obesidad, aunque no todas las personas obesas son resistentes a la insulina y la RI puede ocurrir en niños no obesos y adultos (100). Una de las consecuencias de la RI es la hiperinsulinemia compensatoria crónica (nivel de evidencia [NDE] A en adultos, B en niños) pero a pesar de la misma en respuesta a la RI, los niveles de evidencia actual no apoyan el desarrollo de una definición de RI basado en la insulina en ayunas (101).

No existe una definición numérica para definir la RI en pediatría que sea aceptado en todo el mundo (NDE C en los niños). Esto es debido, en parte, a la utilización de varias técnicas para medir la sensibilidad a la insulina, falta de suficientes estudios de cohorte para establecer normas sobre la sensibilidad a la insulina, y la falta

de estudios longitudinales adecuados para relacionar las definiciones de RI a largo del tiempo.

Las características clínicas asociadas a la RI, como *acantosis nigricans*, pueden apuntar la posibilidad de RI, pero no puede definirla. La medición de insulina en ayuno no es una herramienta óptima para la evaluación de su sensibilidad periférica, pero puede proporcionar información sobre la hiperinsulinemia compensatoria y el metabolismo de la insulina hepática.

Según la población en estudio, la insulina en ayuno no siempre se correlaciona bien con la RI en los niños. Algunos estudios (102, 103) han utilizado la insulina en ayuno sola o en combinación con la glucosa en ayunas como métodos subrogados para la RI, pero estos estudios carecen de medidas directas, limitando así su precisión.

Las dos condiciones biológicas más importantes asociadas con la RI en la infancia son la etnia y la pubertad (NDE A). A través de distintos métodos, se ha demostrado que los niños afro-americanos, hispanos y los niños asiáticos presentan menor sensibilidad a la insulina en comparación con los niños caucásicos (104).

Durante la pubertad la sensibilidad a la insulina disminuye un 25-50 por ciento que se recupera cuando se completa el desarrollo puberal (105). El aumento compensatorio en la secreción de insulina durante la pubertad puede ser exacerbado en los pacientes de etnia negra y los de etnia hispana, lo que aumenta el riesgo de DM2.

La sensibilidad a la insulina se asocia inversamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal, se ha demostrado que los niños obesos tienen menor sensibilidad a la insulina que sus pares (106). Independiente de la relación entre la grasa corporal total y la RI, el aumento del tejido adiposo visceral abdominal se asocia con menor sensibilidad a la insulina (107). La relación entre los factores de estilo de vida y la sensibilidad a la insulina, por ejemplo, nutrición y la actividad física, no está bien definida en los niños. A pesar de ser estudios limitados, ciertos estudios han demostrado la asociación de una dieta rica en grasa saturada junto al consumo de bebidas azucaradas producen alteración en la sensibilidad a la insulina y su secreción (108).

Está demostrado que el ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina, pero con respecto al tipo de ejercicio, duración e intensidad no está definido. Tras el cese de

ejercicio, los cambios en la sensibilidad a la insulina se revierten y hasta incluso podrían tener un efecto rebote con mayor RI (109).

Comorbilidades asociadas la Resistencia Insulínica

- Esteatosis Hepática no alcohólica (EHNA)

La esteatosis hepática también denominada como hígado graso no alcohólico es una condición clínico-patológica cuyos hallazgos histológicos se corresponden con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol. Abarca un rango de distinta gravedad que va desde la esteatosis simple a la EHNA, que a su vez puede progresar a cirrosis. La esteatosis hepática es causada por la hiperproducción de ácidos grasos por efecto del hiperinsulinismo portal (110-112).

Considerando la variable del sexo, su prevalencia resulta mayor entre sujetos varones que entre mujeres, siendo la edad media de diagnóstico entre los 11 y los 13 años de edad. La existencia de una mayor prevalencia en ese intervalo de edad parece tener su explicación ya que es un período de mayor resistencia a la insulina relacionado con el desarrollo puberal (113, 114).

La EHNA se ha convertido en la causa más común de enfermedad hepática en pediatría (115). Además, ahora está claro que no sólo representa un riesgo para la insuficiencia hepática y el carcinoma de hígado, sino también un factor de riesgo cardiovascular estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina. Estudios recientes en niños y adolescentes obesos han demostrado que la prevalencia del síndrome metabólico y prediabetes aumenta con el contenido de la grasa hepática, y que los sujetos que presentan esteatosis hepática tienen dislipemia pronunciada caracterizado por altos niveles de VLDL, LDL con disminución del HDL (116). La esteatosis hepática, independientemente del contenido de lípidos visceral e intramiocelulares, juega un papel central en el deterioro de la sensibilidad a la insulina a nivel del hígado, músculo, y tejido adiposo. Suele ser asintomática, con elevación de dos a cinco veces de transaminasas (con predominio de GPT, salvo en estadios avanzados en los que la GOT la supera) y dos o tres veces de fosfatasa alcalina, sin aumento de bilirrubina. Se considera grave cuando el depósito de grasa (en cualquier técnica de imagen) es superior al 33 por ciento del hígado (117).

En la actualidad, no hay suficientes datos para apoyar o refutar el uso de fármacos que mejoran la resistencia a la insulina en los pacientes con hígado graso no alcohólico. A pesar de la limitada información actual, algunos trabajos sugieren un eventual beneficio de la utilización de metformina para mejorar la resistencia a la insulina (118, 119).

- **Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico (SM) en la población pediátrica se define como un conjunto de alteraciones antropométricas, clínicas y bioquímicas que predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y la DM2 a lo largo de la vida (120).

Son relativamente pocos los estudios que han investigado la prevalencia de SM en niños y adolescentes, sin embargo es evidente que el síndrome es altamente prevalente en la población pediátrica con obesidad. Son varias las definiciones que han sido propuestas para el diagnóstico en los niños y adolescentes. La mayoría están basadas en los criterios propuestos por ATP III e IDF de los adultos.

La IDF ante la falta de criterios a nivel mundial y la necesidad de identificar a los niños con riesgo de presentar SM, propuso en el año 2007 un nuevo consenso. Los criterios estaban inspirados en la definición para los adultos y consideraron el perímetro abdominal imprescindible para definir el síndrome, aunque existen inconvenientes por la falta de percentiles para el perímetro abdominal en muchos países. Además se consideró la población en tres grupos: entre 6 y 10 años donde no se puede diagnosticar el síndrome pero se debe investigar la historia familiar del niño, entre 10 y 16 años que es la población considerada para estos nuevos criterios y a partir de 16 años que utilizarán los criterios para la población adulta (121).

Ya agrupados como SM, ya considerados individualmente, se ha comprobado la asociación de todas estas alteraciones metabólicas con la obesidad y, particularmente, con la acumulación de grasa abdominal tanto en niños como en adolescentes, con mayor frecuencia cuanto mayor es el exceso de grasa corporal. Esto concuerda con el hallazgo de que la formación de placas de ateroma arteriales comienza ya durante la infancia y, si bien las manifestaciones de enfermedades cardio-vasculares no aparecen hasta la tercera

o cuarta décadas de la vida, presentando un riesgo incrementado de enfermedad coronaria cardiaca (122).

Prediabetes

El término prediabetes fue utilizado por primera vez en el año 2007 por Alberti (123, 124) quien lo empleó para referirse a alteraciones del embarazo o antecedentes familiares de diabetes tipo 2. La Asociación Americana de Diabetes propuso el término prediabetes en 2005 para los pacientes con AGA e IHC, pero sin otro factor de riesgo (125).

En el año 2008 la Organización Mundial de la Salud sugirió el término hiperglucemia intermedia en lugar de prediabetes para abordar los términos AGA e IHC. Ambos términos se asocian con obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipemia con triglicéridos altos y / o bajo niveles de HDL, e HTA (126).

Varios estudios prospectivos demostraron la fuerte asociación entre los niveles de HbA1c y el desarrollo de diabetes. En una revisión sistemática de 44.203 personas procedentes de 16 estudios de cohortes con un intervalo de seguimiento promedio de 5,6 años (rango de 2,8 a 12 años) demostró que los que tienen una HbA1c entre 5,5 y 6,0% tenían entre 9 al 25% de posibilidades de padecer diabetes en los próximos 5 años y los que tenían HbA1c de 6,0-6,5% tenían entre 25 al 50% de padecer diabetes en los próximos 5 años (127). Por lo tanto, se establecieron cifras de prediabetes a las personas que tenían HbA1C de 5,7 a 6,4%, siendo uno de los 3 criterios que utiliza la Asociación Americana de Diabetes como riesgo de diabetes (**Tabla 2**).

Tabla 2: Riesgo de diabetes según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (80)

Glucemia en ayuno: ≥ 100 mg/dl - 125 mg/dL (AGA)
O
TTOG a los 120 minutos: ≥ 140 mg/dl- 199 mg/dl (IHC)
O
HbA1C: 5,7–6,4%

Diabetes

Los niños obesos que presentan AGA Y DM2 presentan RI junto a un incremento lipídico en los compartimentos viscerales y los tejidos musculares debido a menor sensibilidad de las células β en su primera y segunda fase de secreción insulínica. La progresión de RI a DM2 ha demostrado ser más rápida que en los adultos (76, 128).

La mayoría de los niños que desarrollan DM2 (> 75% de los casos) tienen antecedentes familiares de primer o segundo grado afectados por esta patología (129). La patogénesis es compleja, los dos defectos fisiopatológicos fundamentales en el desarrollo de la DM2 implica la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de RI en el músculo y el hígado, así como la insuficiencia de la célula β .

El método del *clamp* hiperglucémico junto a cálculos matemáticos demostró que los adolescentes obesos con DM2 tienen una reducción tanto en la primera como en la segunda fase de secreción de insulina. Por lo tanto en el momento diagnóstico, al igual que en los adultos, el 80 por ciento de las células β se encuentra reducido o perdido (130).

Al igual que en los adultos, el patrón de desarrollo se precede a menudo de un estado intermedio de IHC (131). Este estado de transición está asociado con una alta incidencia ($\approx 10\%$) de complicaciones vasculares y varios estudios han encontrado que, o bien el estilo de vida o intervenciones farmacológicas pueden revertirlo y, por lo tanto, prevenir el desarrollo de la diabetes (132).

EVALUACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

La forma más idónea de estudiarlo es a través del estímulo de la célula β pancreática, evaluando la secreción y sensibilidad de la insulina. La determinación de la RI en un individuo es difícil y presenta mucha variabilidad, aún entre sujetos sanos, depende de múltiples factores como la edad, sexo, raza y situaciones fisiológicas (91, 131, 133).

Existen diversos métodos para evaluar la sensibilidad periférica a la insulina y estos se dividen en métodos directos e indirectos. Los métodos de referencia para estimar la RI son los métodos directos: la técnica del *clamp* euglicémico hiperinsulinémico y el análisis del Modelo Mínimo de Bergman (134). Los métodos directos, debido a su complejidad, duración y coste, quedan relegados en la práctica diaria a la investigación. Por tal motivo se utilizan habitualmente los métodos indirectos, menos invasivos, como el TTOG.

Métodos Directos

La técnica del pinzamiento o *Clamp* de Insulina

Este método fue desarrollado en 1979 por DeFronzo (135). Es aceptado como el estándar de oro para la determinación directa de la acción de la insulina. Existen 2 técnicas distintas.

El “*clamp* euglicémico-hiperglicémico” mide la acción de la insulina sin que puedan interferir factores de confusión derivados de la secreción endógena de insulina o de niveles variables de glucemia (136).

El *clamp* hiperinsulinémico-euglicémico se basa en el concepto de que bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino-dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante. La meta del *clamp* es aumentar la concentración de insulina en 100 $\mu\text{U/ml}$ sobre su valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dl mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa (135). El *clamp*

hiperglucémico es más sencillo de realizar que el *clamp* hiperinsulinémico, porque no requiere suministrar insulina exógena. A pesar de que los resultados obtenidos en ambos métodos se correlacionan fuertemente (137), cada uno mide variables diferentes del metabolismo de la glucosa.

Modelo mínimo del metabolismo de la glucosa de Bergman (MMg) (138)

Se basa en la ruptura del circuito de retroalimentación (*feed-back*) glucemia/insulinemia, ruptura que no es experimental, sino matemática. Esta técnica se basa en el modelo del comportamiento de la glucemia durante la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (IVGTT) con obtención frecuente de muestras de sangre y empleando los “mínimos” elementos: Distribución de la glucosa en un único compartimiento, consumo de glucosa por los tejidos periféricos (sensibles e insensibles a la insulina) y producción/consumo hepático de glucosa. La ruptura del feed-back consiste en utilizar la insulinemia durante el IVGTT como una entrada del sistema. La resolución del sistema de ecuaciones pretende obtener un índice de sensibilidad a la insulina (SI) y otro de eficacia de la glucosa (SG). Este método es extensamente utilizado en investigación por ser el más comparable al del Clamp (139).

Se ha encontrado buena correlación entre el índice de sensibilidad a la insulina medido con la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico y con el MMg, hallándose una correlación ($r = 0,89$; $p < 0,001$).

Métodos Indirectos

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Su ventaja sobre las determinaciones en ayunas radica en que, en ayunas, la producción endógena de glucosa es esencialmente hepática (más del 75 por ciento), y la captación de glucosa se produce en todos los tejidos dependientes de la insulina. Por este motivo, la estimación de la sensibilidad a la insulina en el estado de ayunas ofrecerá una información de la sensibilidad insulínica fundamentalmente hepática, y no periférica (140).

El TTOG debe realizarse por la mañana tras 8 horas de ayuno. La dosis de glucosa es de 1,75 g/kg peso ideal, ó 45 g/m² con un máximo de 75 gr. La concentración de la solución no debe ser superior a 125%. La ingesta se realizará en 2-3 tomas seguidas y no de una sola vez para evitar espasmos esofágicos, permaneciendo el sujeto en reposo durante la prueba. Se realizarán extracciones de sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos para determinaciones de glucemia e insulinemia (80).

A diferencia del *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, en el que la producción hepática de glucosa se suprime, durante el TTOG, la supresión de la producción hepática de glucosa es mucho menor que en aquel, por lo que la respuesta de glucosa durante el TTOG refleja tanto la producción hepática de glucosa como la utilización periférica de ésta. Así pues, podemos decir que los métodos basados en el TTOG estiman la sensibilidad a la insulina periférica y hepática (141).

Si bien se ha comunicado que el TTOG presenta escasa reproducibilidad (89) y especificidad (83), no es menos cierto que es uno de los criterios actuales de cribado de la Asociación Americana de Diabetes (80) para el diagnóstico de intolerancia a los hidratos de carbono. Aunque no permite hacer conclusiones sobre el valor predictivo del mismo, proporciona una explicación fisiopatológica.

Índices de RI derivados de las determinaciones en ayunas

Modelo Homeostático de la glucemia (HOMA)

Mattews y colaboradores (136) propusieron un modelo matemático denominado Modelo Homeostático de la Glucemia (HOMA) que presentaba ventajas evidentes con respecto a otros métodos conocidos, pues a partir de los valores de glucosa e insulina en ayunas permitía realizar las estimaciones de RI y función de las células β (136).

El índice HOMA está altamente correlacionado con la insulinemia en ayunas ($r=0,95$) en los niños y adultos (136). Estas correlaciones se pueden atribuir a los estrechos rangos de glucosa en ayunas, incluso entre los niños obesos y aquellos que presentaban alteración en el TTOG, en los que la insulina en ayuno varía considerablemente. Ha demostrado una correlación aceptable con el método de

referencia, pero su mayor crítica reside en que este modelo asume que la sensibilidad hepática y de tejidos periféricos es equivalente, hecho que no sucede en la realidad (136).

Fórmula matemática para el cálculo:

$$\text{HOMA: Insulina en ayunas (uI/ml) x } \frac{\text{Glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

Índice QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*)

Propuesto por Katz y colaboradores (142) refleja la sensibilidad de la insulina y al igual que el índice HOMA puede realizarse con la glucosa e insulina en ayunas(142).

Fórmula matemática para el cálculo:

$$\text{Índice QUICKI: } \frac{1}{[\log (\text{Insulina en ayunas}) + \log (\text{Glucosa en ayunas})]}$$

Índices de Resistencia a la insulina derivados del TTOG

Índice de sensibilidad a la insulina corporal (WBISI)

Estima sensibilidad a la insulina, tiene un alto grado de correlación con el “clamp” euglicémico-hiperinsulinémico y representa una estimación de la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos y hepáticos. Para su cálculo se consideran los valores basales (al tiempo cero) y los promedios de insulina y glucosa del TTOG (143).

Fórmula matemática para el cálculo:

$$WBISI = \frac{10.000}{\sqrt{(GB*IB)(PG*PI)}}$$

Área bajo la curva (AUC)

El procedimiento matemático general sería el cálculo de la integral de la función. En la práctica, cuando tenemos un número limitado de puntos y la «curva» es más bien poligonal, como en el caso del TTOG, el procedimiento es más sencillo y consiste en subdividir la figura geométrica en áreas y después sumarlas. Este procedimiento se llama método de los trapezoides ²(Figura 1).

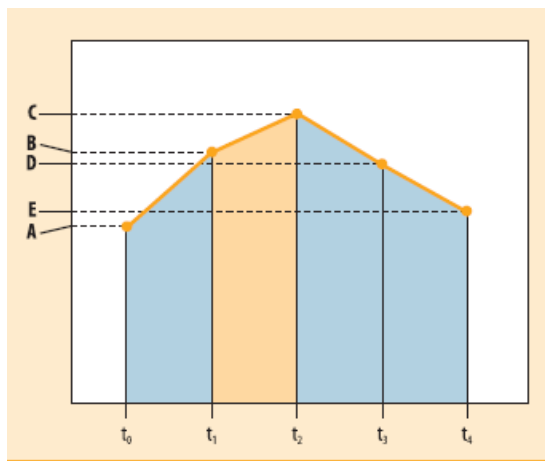


Figura 1: Se representa una curva biológica típica, que podría corresponder al TTOG. El área bajo la curva estaría representada en azul, bajo la línea formada al unir los valores obtenidos en las mediciones. En el eje de ordenadas se representan los valores obtenidos (A, B, C, D y E), y en el de abscisas los tiempos a los que se han obtenido (t0 a t4). La zona naranja representa uno de los trapezoides en que se divide para el cálculo del área bajo la curva.

En el caso concreto del TTOG, en la que tendremos valores de glucemia G0, G30, G60, y G120, tendríamos el área bajo la curva, en la expresión de la siguiente fórmula, y el resultado estará expresado en min·mg·dL⁻¹(144, 145).

² El objetivo es el cálculo del área bajo la curva de color naranja. En el eje de ordenadas se representan los valores del parámetro estudiado (A, B, C, D y E), y en el eje de abscisas los tiempos t0, t1, t2, t3 y t4. Para realizar el cálculo, se divide la curva en trapezoides mediante líneas verticales que cortan cada uno de los tiempos t0 a t4 y la curva representada en naranja. Se ha destacado uno de los trapezoides, delimitado entre los tiempos t1 y t2. El área de este trapezoide es: (C + B) x (t2 – t1)/2. El área total bajo la curva se calculará sumando las áreas de los cuatro trapezoides

Área bajo la curva para insulina (AUC-insulina)

$(0,25 \times \text{insulina en ayuno} + 0,5 \times 30' \text{ del TTOG (insulina)} + 0,75 \times 60' \text{ del TT0G (insulina)} + 0,5 \times 120' \text{ del TTOG (insulina)})$

Área bajo la curva para glucemia (AUC-glucemia)

$(0,25 \times \text{glucemia en ayuno} + 0,5 \times 30' \text{ del TTOG (glucemia)} + 0,75 \times 60' \text{ del TT0G (glucemia)} + 0,5 \times 120' \text{ del TTOG (glucemia)})$

Índice Insulinogénico (I.I):

Se calcula mediante el cociente entre el incremento de insulina a los 30 minutos de la sobrecarga oral de glucosa dividido entre el incremento de la glucemia a los 30 minutos del TTOG. Su fórmula es la siguiente: $(\Delta \text{ insulina } 30 \text{ min} / \Delta \text{ glucemia } 30 \text{ min})$ (146).

Índice de disposición oral a la glucémica (ODI)

Su fórmula es la siguiente: (o DI): $(\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}) \times 1 / \text{insulina basal}$.

La sensibilidad a la insulina y la función de las células β se relacionan proporcionalmente, producto referido como el índice de disposición, que se define como el producto de la sensibilidad y secreción a la insulina. Si las células β son capaces de compensar el aumento de resistencia a la insulina, el índice de disposición será constante, ya que las personas que son resistentes a la insulina no necesariamente desarrollan DM2. Tanto la función de las células β alterada y la resistencia a la insulina son eventos que conducen al desarrollo de la diabetes tipo 2.

Los índices de RI anteriormente descritos no hacen distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica. La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno simplemente reflejan el balance entre la utilización de

glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula β y el hígado (147).

Con respecto a la correlación que presentan el HOMA y QUICKI vs el *clamp*, se han comunicado cifras variables. De manera general, las mejores asociaciones se han observado cuando estos índices se construyen a partir de 3 o más determinaciones de glucosa e insulina en muestras extraídas consecutivamente en intervalos de 5 a 10 minutos. En efecto, se han comunicado coeficientes de correlación con el *clamp* que van desde 0,43 hasta 0,91 para el índice QUICKI y de -0,53 a -0,91 para el índice HOMA (102). Si bien los índices HOMA y QUICKI se correlacionan en forma similar vs el estándar de oro para el diagnóstico de RI, el HOMA ha tenido mayor trascendencia en la práctica clínica. Probablemente por esta razón diversos autores se han esmerado en establecer puntos de corte para el diagnóstico de RI mediante este índice. Aunque algunos estudios en adultos han sugerido puntos de corte desde 2,5 para el diagnóstico de RI, en la población pediátrica, especialmente en púberes, el valor de HOMA suele ser mayor, aumenta con la edad y el estadio puberal (77), por lo que su punto de corte no está bien definido (148).

Los métodos subrogados originalmente fueron descritos en población adulta, y han sido validados y estudiados exhaustivamente (149), en los últimos años se han utilizado en estudios epidemiológicos y clínicos en la población infantil con buena correlación (137). A su vez se han creado varios índices que derivan de los métodos indirectos, llamados métodos subrogados. Como métodos subrogados del TTOG se han validado el área bajo la curva para glucosa e insulina (AUC_G), (AUC_I), aunque se ha demostrado que los mismos no ofrecen ninguna ventaja sobre la insulina en ayunas en niños euglucémicos (NDE A en adultos, B en niños).

Sjaarda y colaboradores (150) han comparado el método del *clamp* frente a los métodos subrogados, encontrando que la sensibilidad de la insulina por medio del *clamp* euglucémico presentaba una fuerte correlación (r : -0,92; $p < 0,01$) con la insulina en ayunas, con el HOMA (r : 0,91; $p < 0,01$) y el QUICKI (r : -0,91; $p < 0,01$). También demostraron que la primera y segunda fase de secreción de insulina presentaban las siguientes correlaciones: en ayunas (r : 0,76; r : 0,83; $p < 0,01$), respectivamente, y con el índice HOMA (r : 0,82; r : 0,86; $p < 0,01$), respectivamente. Con lo cual, se demostró que en los adolescentes obesos con glucemia normal en ayuno o con IHC, los métodos

subrogados del TTOG no presentaban ventaja alguna sobre los índices basales, los cuales presentan fuerte correlación con la técnica del clamp. Podríamos explicar que la baja correlación entre los métodos subrogados del TTOG y la técnica del *clamp* comparado con glucemia e insulina basal puede provenir de la controvertida reproducibilidad del TTOG en niños obesos (151). Por otra parte, el grado de deficiencia de insulina modularía el grado de glucemia alcanzado durante el TTOG, por ende, el índice WBISI o la área bajo la curva para la insulina y la glucosa pueden no reflejar sensibilidad a la insulina, pero, en cambio sí de su secreción.

Una vez descritos los distintos métodos empleados para estimar la RI, es menester enfatizar que en su mayoría, presentan diversos puntos de corte y aún no existe un método universalmente validado y confiable para el tamizaje de RI en la población pediátrica. Hemos empleado valores de corte de insulinemia sugeridos por Mericq y colaboradores (152) los cuales derivan de población adulta siendo: 15 $\mu\text{U/ml}$ en basal, 150 $\mu\text{U/ml}$ en pico y 75 $\mu\text{U/ml}$ a los 120 minutos.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL Y SUS COMORBILIDADES METABÓLICAS

Existe una notable heterogeneidad en las intervenciones llevadas a cabo para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas a corto y largo plazo. Si bien el tratamiento de la obesidad es complejo y los resultados son generalmente poco alentadores, es indispensable la educación e instauración de hábitos nutricionales y de actividad física, incluyendo estrategias motivacionales orientadas a conseguir cambios personales y familiares para favorecer la conciencia ante la obesidad para lograr adherencia al tratamiento.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades metabólicas en Pediatría proponen la instauración de acciones dirigidas al mantenimiento ponderal en los niños de entre 2 y 6 años cuyo IMC supere el percentil 95 respecto a su edad y sexo. Mientras tanto, estas medidas deben tener como objetivo la reducción ponderal en los niños mayores de 6 años con IMC > p95, así como para niños de cualquier edad que padezcan complicaciones asociadas al exceso de peso (153).

Por lo tanto, el abordaje terapéutico del niño afectado de obesidad debe acometerse en el momento del diagnóstico, sin demorarse hasta edades futuras hipotéticamente más adecuadas para el mismo. Más aún, la sistematización de los escasos estudios de estrategias de intervención disponibles dirigidas hacia un impacto ya en edades muy tempranas (0-5 años), apoya la idea de que los padres son receptivos y capaces de adoptar hábitos que favorezcan el desarrollo de un peso normal en sus hijos.

Actualmente, existen múltiples guías de práctica clínica disponibles, siendo las más recientes la publicada por el Ministerio de Sanidad Español (154) y la de la Scottish Intercollegiate Guideline Network (155).

El tratamiento de la obesidad infantil se basa en tres elementos, que son: la reorganización de los hábitos alimentarios, la actividad física y el tratamiento comportamental. En cambio, el tratamiento farmacológico o quirúrgico tiene

indicaciones excepcionales en el período juvenil. No obstante, las revisiones sistemáticas y meta análisis de la literatura disponibles respecto a las diferentes opciones terapéuticas coinciden en señalar la imposibilidad, en el momento actual, de establecer recomendaciones específicas al respecto, debido a la falta de resultados de estas intervenciones a largo plazo (156).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Generalidades

La utilización de fármacos para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad, ha surgido como consecuencia del incremento de la prevalencia de comorbilidades graves, incluso potencialmente letales en pacientes adultos.

Varios medicamentos que se han utilizado con este fin han sido retirados del mercado debido a los considerables efectos secundarios, principalmente cardiovasculares, como son los agentes estimulantes adrenérgicos centrales, que producen una disminución del apetito y aumento del gasto energético, por medio de la activación simpática generalizada. A pesar de ello, recientemente han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos 3 medicamentos exclusivamente para pacientes adultos.

El primero está compuesto de 2 drogas, la fentermina, droga anorexigénica, que actúa como agonista adrenérgico aumentando los niveles de noradrenalina-adrenalina en el sistema nervioso central, junto al topiramato, un fármaco anticomicial (157), llamado Qsymia[®]. Sus efectos sobre la pérdida de peso, aún no bien estudiados, aunque se cree que posee efectos anorexigénicos normalizando los niveles de NPY en el SNC (158, 159) y, en la periferia, mejorando la acción de la insulina y el transporte de glucosa, así como aumentando la secreción de ADP en el tejido adiposo

El segundo medicamento, lorcaserina (Belviq[®]) aprobado para pacientes adultos con un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con al menos un factor de riesgo (hipertensión, o DM2). Es una droga agonista de los receptores de la serotonina del tipo 5-HT_{2C} ubicados en neuronas productoras de promelanocortina en el hipotálamo, lo cual produce como consecuencia, disminución del apetito y mayor saciedad (160).

En septiembre de 2014 la FDA aprobó un tercer fármaco para el tratamiento de la obesidad. Es la combinación de naltrexona/bupropion de liberación sostenida (Contrave[®]). Bupropion es un fármaco con acción inhibitoria de noradrenalina y dopamina que se utiliza en la deshabituación tabáquica y como agente antidepresivo. Se asocia naltrexona para prolongar la acción anorexígena de la α -MSH sobre los receptores de melanocortina.

Con anterioridad a estos tres fármacos, los más empleados tradicionalmente en el tratamiento de la obesidad fueron la sibutramina y el orlistat.

Sibutramina

La sibutramina, ampliamente utilizada hasta el año 2010, es un inhibidor selectivo de la receptación de serotonina y noradrenalina (161). Consecuentemente aumenta la concentración sináptica de serotonina e incrementa el consumo de energía debido a la activación simpática a nivel sistémico. Este efecto es el responsable de los efectos secundarios a nivel del SNC, como aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, que lleva al incremento del riesgo cardiovascular.

En agosto de 2010 la FDA realizó la recomendación en contra de continuar el uso de este medicamento, después de los resultados obtenidos del estudio SCOUT (Sibutramine on Cardiovascular Outcomes) (162) en el que se concluyó que los pacientes con patologías cardiovasculares que estaban recibiendo sibutramina a largo plazo presentaron un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. Por esta razón, la FDA y la Agencia Española de Medicamentos (EMA) discontinuaron su uso.

Orlistat

EL orlistat es el único principio activo disponible actualmente en Pediatría (aceptado exclusivamente por la FDA en EEUU, pero no por la EMA en Europa, en edades superiores a los 12 años). Es un inhibidor de la lipasa pancreática reversible que limita en un 30 por ciento la absorción de colesterol dietético en tracto gastrointestinal, produciendo una disminución en la ingesta de calorías procedentes de la grasa contenida en la dieta. Produce una disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles por lo que puede complicar el crecimiento y desarrollo de los adolescentes; motivo por el cual, la administración concomitante de un multivitamínico diario es recomendado (163). Dentro de los efectos adversos más comunes son flatulencia y urgencia fecal.

Como hemos referido, la FDA contempla la indicación de empleo del Orlistat en pacientes mayores de 12 años desde el año 2003. Sin embargo, pese a que la EMA permitió la modificación de su ficha técnica incluyendo los resultados de su empleo en

adolescentes, ésta refleja aún que no existe ninguna indicación precisa de este fármaco por debajo de los 18 años.

La información más importante publicada sobre el uso del Orlistat en adolescentes consiste en un estudio multicéntrico, controlado en 32 centros de Estados Unidos y Canadá (164). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Orlistat (n = 357) o placebo (n = 182) tres veces al día durante 1 año. Todos los participantes se mantuvieron con una dieta nutricionalmente equilibrada, hipocalórica diseñada para producir una pérdida de peso inicial de hasta 1 kg por semana. Ambos grupos experimentaron una disminución promedio del IMC en la semana 12. Sin embargo, al final del estudio, el promedio de IMC fue menor de 0,55 kg/m² en el grupo de pacientes que recibieron Orlistat, pero mayor en el grupo placebo por 0,31 kg/m² (p = 0,001). No se demostraron cambios significativos en los niveles de colesterol total, glucosa e insulina basal.

En la actualidad, no existen estudios que avalen el uso prolongado. Se necesitan más datos para aclarar las diferencias en la pérdida de peso y la mejora en el perfil lipídico. Por este motivo, no existen recomendaciones consistentes respecto a su uso en este rango etario, sugiriéndose únicamente que podría constituir una ayuda al tratamiento habitual en los adolescentes afectos de obesidad, al menos en los 12 primeros meses del mismo en la reducción del IMC (grado de evidencia B) (154). En el caso de los niños prepuberales, no se dispone de ensayos controlados en el momento actual por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (grado de evidencia C) (165).

Tratamiento farmacológico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Metformina

La metformina pertenece a la clase de fármacos conocidos con el nombre de biguanidas, que se utilizaban ya durante el siglo pasado como agentes terapéuticos para la diabetes mellitus por acción antihiper glucémica, al disminuir los niveles basales y post-prandiales de glucemia. No estimula la liberación de insulina, por eso no produce hipoglucemia. La Metformina estimula la síntesis de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT, en inglés) conocidos hasta el momento. En el hombre, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la metformina posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos: reduce el colesterol total, LDL, y los niveles de triglicéridos (166, 167).

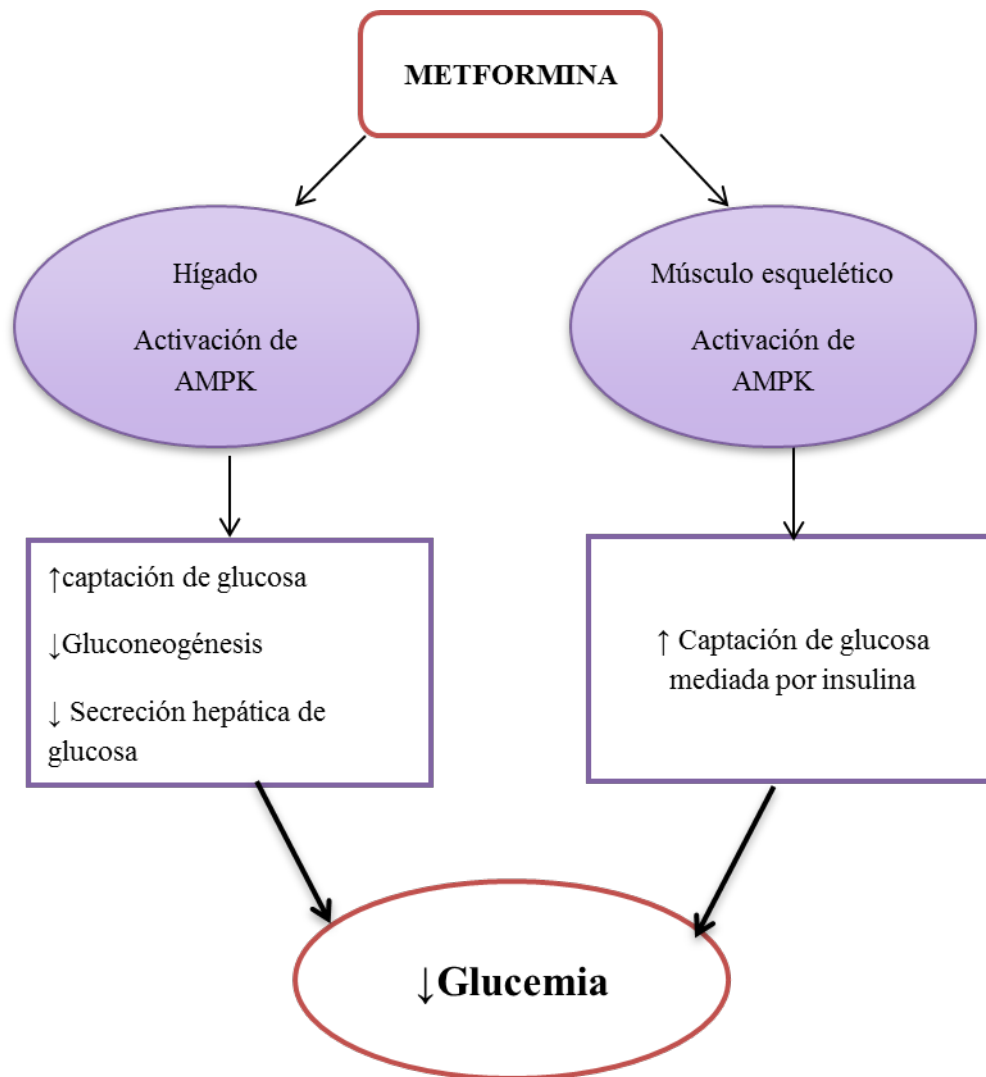
Efectos de la metformina en el balance energético celular

La metformina ejerce su acción a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) la cual es reconocida como un regulador clave de la homeostasis energética de las células del cuerpo humano (168).

Estudios *in vivo* han demostrado que la metformina corrige los defectos post señalización del receptor de la insulina, con la activación de sustratos del receptor de insulina y la actividad de fosfatidilinositol quinasa (168).

En la célula, se activa la AMPK mediante señales de estrés como la hipoglucemia, hipoxia, isquemia y ejercicio que incrementan la relación AMP /ATP. El AMP activa a la AMPK a través de efectos alostéricos y fosforilación mediada por kinasas (LKB1 y calmodulina). Una vez activado, se estimulan las vías catabólicas que producen ATP, tal como la oxidación de ácidos grasos y la glucólisis que se inhiben los procesos que consumen ATP como el crecimiento celular, gluconeogénesis, glicogénesis y síntesis de lípidos. La activación de AMPK también mejora tanto la transcripción y la translocación de GLUT4, lo que resulta en un aumento de la captación de glucosa estimulada por la insulina (169) (**Figura 2**).

Figura 2: Mecanismo de acción de la Metformina



A continuación se describe el efecto de la metformina en los distintos tejidos:

- Hígado

La mayoría de los estudios han demostrado que el objetivo principal de la acción de la metformina en el hígado es la enzima AMPK, mediante la cual aumenta la captación de glucosa, reduce de la producción de glucosa hepática mediante la inhibición de la gluconeogénesis (170), (principal determinante de los niveles de glucosa en ayunas) (171) y la glucogenólisis. Por lo tanto, disminuye los niveles de glucosa en sangre sin estimular la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia (172) sino que mejora la eficacia de la insulina endógena.

Más recientemente se ha demostrado que la metformina causa una reducción de la expresión génica de los enzimas responsables de la síntesis de la glucosa, actuando sobre el complejo factor de transcripción CREB-CBP-TORC2, provocando su disociación y por tanto su inactivación (173).

- **Músculo**

Sus efectos en este tejido son similares a la respuesta que se observa durante la contracción muscular o durante un esfuerzo físico (174). Es decir, aumenta la sensibilidad a la insulina favoreciendo su captación y la utilización periférica de la glucosa por acción directa sobre los receptores de insulina y los transportadores de membrana de glucosa GLUT (175).

- **Tejido Adiposo**

La AMPK se activa en el tejido adiposo por el ejercicio y el ayuno. Varios estudios han demostrado que su activación esta mediada por la leptina y la ADP (**Figura 3**). Ambas situaciones están relacionadas con la estimulación adrenérgica que produce aumento del cAMP lo que estimula la actividad de la AMPK y consecuentemente, limita el flujo de salida de ácidos grasos desde los adipocitos y favorece la oxidación de los ácidos grasos locales (176).

La metformina parece tener un importante papel inhibidor sobre la diferenciación de los adipocitos. Inhibe los cofactores PPAR γ , C/EBP α y SREBP-1, que son esenciales para la adipogénesis, además de regular negativamente las enzimas lipogénicas FAS y ACC (177). Este efecto antagónico de la metformina sobre los PPAR γ parece tener también un efecto beneficioso en prevenir los riesgos cardiovasculares.

- **Intestino**

Impide parcialmente la absorción de la glucosa a través de la pared gástrica contribuyendo así a la disminución de su concentración en la sangre (175). Varios estudios in vivo han mostrado que la metformina se acumula en la pared intestinal en altas concentraciones, lo que explica en parte el aumento del metabolismo anaerobio, sobre todo después de la ingesta. De manera análoga estudios más recientes han observado que la metformina se acumula en la mucosa del intestino humano en mayores

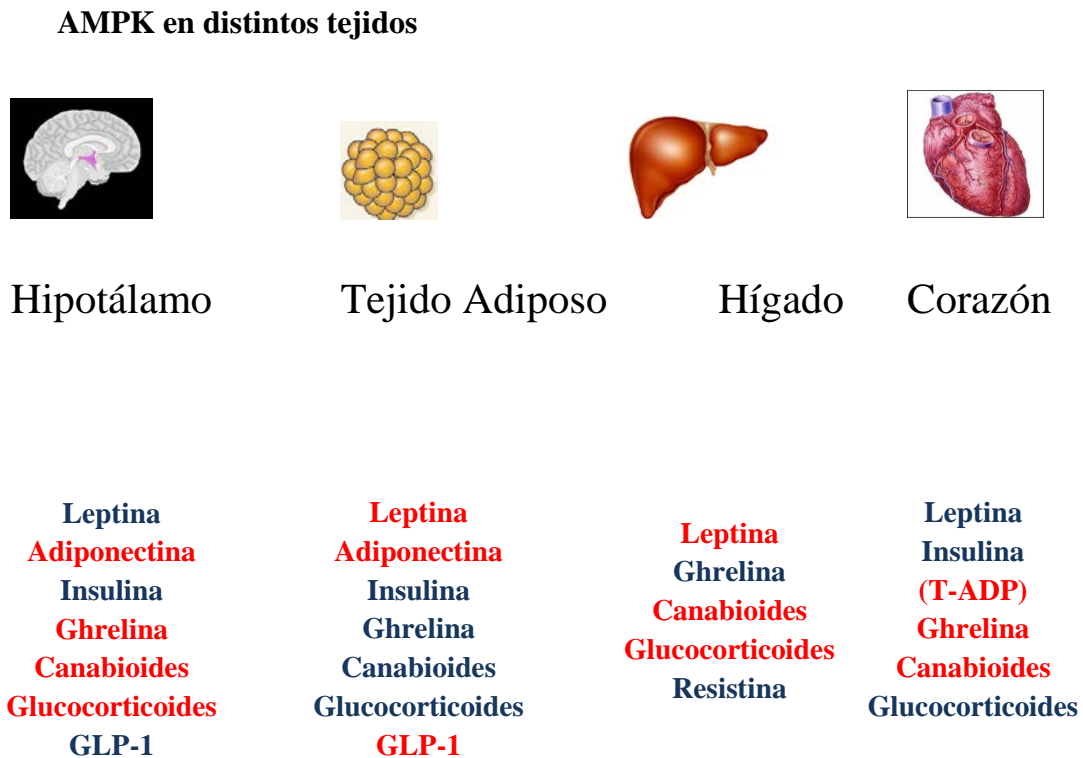
concentraciones que en el plasma (178). Este acumulo parece ser la causa de la acidosis láctica que se detecta en los pacientes que toman este medicamento, aunque raramente es grave.

- Sistema Nervioso Central

Los efectos anorexigénicos de la metformina no han sido dilucidados completamente aunque se ha demostrado que inhibe la fosforilación del AMPK inducida por niveles bajos de glucosa, y la expresión del mRNA del NPY (179), previniendo la señalización del AMPK inducida por ghrelina (180). Duan y colaboradores (181) demostraron que el tratamiento con metformina en el SNC de los ratones no sólo producía la disminución de la ingesta de alimentos, sino que también reducía la expresión de NPY hipotalámico. Los efectos anorexigénicos no se limitan al hipotálamo. Estudios han demostrado que durante el ayuno aumenta la actividad del AMPK en el núcleo del tracto solitario mientras que la leptina lo inhibe (182).

Recientemente un estudio randomizado, doble ciego controlado (183) en el que se estudiaron 85 niños obesos hiperinsulinémicos que recibieron 2 gramos/día de metformina, demostró que éstos disminuían la ingesta calórica y presentaban mayor saciedad. Lo cual concuerda por los trabajos de Lee y colaboradores (184) y Paolisso y colaboradores (185) quienes encontraron que el tratamiento con metformina reducía la ingesta calórica en pacientes de edad adulta tanto sanos como pacientes obesos afectados de DM2. Según el trabajo de Kim y colaboradores (186) la metformina podría actuar sobre la leptina al encontrar que los niveles séricos elevados de leptina en ratones alimentados por una dieta alta en grasa, presentaban un descenso importante.

Figura 3: Hormonas que activan (rojo) o inhiben (azul) AMPK en distintos tejidos



Seguridad y Eficacia

La seguridad y eficacia de la metformina en pacientes adultos, tanto con DM2 e IHC ha sido ampliamente documentada (187). Los efectos de la metformina sobre los factores de riesgo cardiovasculares incluyen reducción de la hiperglucemia, reducción en los niveles de insulina, reducción de RI, reducción de la presión arterial, mejoría en dislipemia (reducción de triglicéridos y las concentraciones de colesterol total), reducción en inhibidor activador del plasminógeno-1 y en el peso corporal (188).

Efectos secundarios

Los más comunes son los trastornos gastrointestinales y, el más grave, la acidosis láctica (3/100, 000 pacientes al año de exposición). La acidosis láctica ocurre en pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva y su uso está contraindicado en estos pacientes (189, 190).

Estudios sobre el empleo de metformina en población pediátrica (191-201)

Se han realizado varios estudios sobre el efecto del tratamiento con metformina en niños obesos no diabéticos. El primer estudio (n = 29) se efectuó en un grupo de adolescentes (12 a 19 años), durante un período de tratamiento de 6 meses (191). Todos los participantes tenían un IMC > 30 kg/m², insulina en ayunas elevada >15 UI/l, y al menos un familiar de primer o segundo grado con antecedentes de diabetes. El grupo que recibió metformina mostró una reducción de -0,5 Kg/m², reducción de la glucemia en ayuno (-9,72 mg/dl) y niveles de insulina (-12 mU/l). Por el contrario el grupo control mostró un aumento de +0,9 Kg/m² y un aumento en los niveles de glucosa en ayunas. Los niveles de insulina en ayunas no cambiaron en el grupo control. La sensibilidad a la insulina (reducción de HOMA y el aumento de QUICKI) aumentó ligeramente en el grupo de metformina. El estudio concluyó afirmando que la metformina atenuaba el aumento de peso, reducía la insulinemia y glucemia basal y, por lo tanto, se podría utilizar como un complemento de la dieta y el ejercicio para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 en este grupo.

En Australia, un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, con grupos cruzados, con veintiocho adolescentes obesos entre 9 a 18 años el grupo que recibió tratamiento con metformina presentó una pérdida de peso (-4,35kg; p=0,02), reducción en el IMC (-1,26kg/m²; p=0,02), reducción del perímetro de cintura (-2,8cm; p=0,003), reducción del tejido adiposo abdominal subcutáneo (-52,5cm²; p=0,002) y reducción en la insulina en ayunas (-2,2 mU/l; p=0,001) (192). Sin embargo no hubo ningún cambio significativo en la sensibilidad a la insulina, según el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa (p=0,21).

Otro ensayo clínico, aleatorio, controlado evaluó si la metformina, junto a metas personales mejoraba la pérdida de peso en 85 adolescentes con RI y un IMC promedio de 39,7kg/m² (71% de mujeres y 28% de hombres; 58% hispanos y 34% afro-americanos). El 70% de los pacientes recibieron metformina. Sólo se encontró una diferencia significativa con respecto a la pérdida ponderal en los pacientes femeninos que recibieron metformina (195).

Un ensayo controlado aleatorizado europeo, llevado a cabo en Alemania, con un grupo de 67 niños obesos con RI y / o IHC. Se trataron con metformina a dosis de 500 mg/día durante 6 meses, sin detectar diferencias significativas en la reducción ponderal ni en la composición corporal. La conclusión fue que el tratamiento con metformina no podía ser recomendado (197).

Uno de los estudios con mayor población en adolescentes obesos e hiperinsulinémicos tratados con metformina (n = 120) fue realizado en Turquía (194). Los niños tratados metformina (n = 90) recibieron 500 mg dos veces al día y el grupo placebo (n = 30) dos veces al día. Ambos grupos recibieron recomendaciones dietéticas, ejercicio y terapia conductual. Los índices de hiperinsulinismo y sensibilidad insulínica fueron tomados en muestras basales únicamente. El tratamiento con metformina demostró una reducción significativa en el IMC de 28,5 a 26,7 kg/m² (p <0,001), la insulina en ayunas disminuyó de 19,2 a 11,1 mUI/ml (p <0,001) y los niveles de insulina a los 120 minutos fueron desde 103,7 a 49,8 mUI/ml (p <0,001). El índice HOMA se redujo de 4,95 a 2,6 (p <0,001) y el índice QUICK aumentó significativamente de 0,31 a 0,34 (p <0,001). Los autores concluyeron que el tratamiento con metformina se mostró eficaz en la reducción de la RI en adolescentes obesos.

El último estudio publicado prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado hasta la fecha es un trabajo realizado en Reino Unido, llamado MOCA por sus siglas en inglés (*Metformin in Obese Children and Adolescents*). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la metformina sobre el IMC-SDS, los factores de riesgo metabólicos y la secreción de adipocinas. El estudio se llevó a cabo en seis centros endocrinos pediátricos. Se estudiaron a 150 niños obesos con hiperinsulinemia y / o glucosa en ayunas alterada o IHC (74 con metformina y 77 placebo). El estudio estaba compuesto por 67,5% de mujeres, de las cuales el 65,6% eran puberales, y el 23,8% asiáticos británicos o afro-caribeños. El rango de edad fue de 8 a 18 años, con una edad media de 13,7 y el IMC-SDS promedio de 3,4 ($\pm 0,5$ SDS). El grupo metformina recibió una dosis de 1500 mg/día frente al grupo placebo durante 6 meses. Se evaluaron a los pacientes a los 3 y a los 6 meses. Los resultados demostraron una reducción máxima en el IMC-SDS de -0,1 (p<0,02) a los 6 meses, mientras que no había diferencias significativas a los 3 meses. Presentaron cambios significativos en la glucemia basal, niveles de

transaminasas y en la relación adiponectina/leptina. Los autores concluyeron que la terapia con metformina tiene un efecto beneficioso en la reducción del índice de masa corporal, sobre el metabolismo hidrocarbonado, las transaminasas y la relación adiponectina/leptina.

Existen otros estudios publicados sobre el tratamiento con metformina en niños obesos. Presentan resultados contradictorios sobre su eficacia y todavía no hay evidencia concluyente que apoye su uso. Muchos de los estudios utilizan el IMC o peso por sí solo, en lugar de la edad y el sexo ajustado al IMC-SDS. Los estudios que han empleado el IMC-SDS son escasos y no se han prolongado durante más de 6 meses (**Tabla 3**).

Por otro lado, estos estudios muestran cambios en la sensibilidad insulínica basados en métodos en ayunas en lugar de utilizar el TTOG. Es importante resaltar que los estudios mencionados no han correlacionado los mg/kilo de metformina con la reducción ponderal, ni el cambio en adipoquinas (191-203).

Tabla 3: Diferentes estudios publicados sobre el tratamiento con metformina en niños obesos con alteración del metabolismo hidrocarbonado.

Estudio Diseño	Población ³	IMC (kg/m ²)	Rango de edad Promedio ⁴	Criterios de inclusión y Criterios de exclusión	Tratamiento Duración	Parámetros de estudio Resultados sig. ⁵
Srinivasan y col. RCT (192)	N=28	35, 2 ± 5, 1	9-18 P. (12,5± 2,2)	<u>Inclusión:</u> HOMA > 4,5 y/o A.N <u>Exclusión:</u> DBT	1.000 mg/2 V/D 6 m	Δ <i>IMC</i> <i>Insulina basal</i> <i>Glucemia basal</i> <i>P. Cintura</i> DXA MRI MMg oDI
Wilson y col. RCT (198)	N=39 67% ♀	35,9 ±5,7	13-18 P. (14,8±1,3)	<u>Inclusión:</u> IMC > P. 95 para la edad y sexo. <u>Exclusión:</u> < 136 kg, DBT	1.000 mg XR 12 m	Δ <i>IMC</i> DXA TC HOMA AUCs MMg TTOG 3 Hs. TG, HDL, LDL, TG/HDL

³ Población total de la cohorte estudiada (paciente con metformina y paciente con placebo).

⁴ Edad en años

⁵ Resultados significativos entre ambos grupos se muestran en ***cursiva y negrita***

Freemark y col. RCT (191)	N=29 62% ♀	41,5 ± 0,9	12-19 Prom.(14,4 ±0,6)	<u>Inclusión:</u> insulina en ayuno > 15 µU/mL, al menos 1 familiar de 1 ^{er} o 2 ^{do} grado con DM2	500 mg/ 2 V/D 6 m	Δ IMC Insulina basal Glucemia basal QUICKI HOMA LEPTINA I/G CT, TG, HDL, LDL, LDL/HDL HbA1c
Atabek y col. RCT (194)	N=120 50% ♀	28,5 ± 3,4	9-17 P. (11,8±2,8)	<u>Inclusión:</u> Hiperinsulinemia, IMC > P.95 para edad y sexo <u>Exclusión:</u> DBT	500 mg/ 2 V/D 6 m	Δ IMC Insulina basal QUICKI HOMA I/G AUC_insulina TG AUC_glucosa CT, LDL, HDL,
Wiegand y col. RCT (197)	N=67 65% ♀	33,1 ± 4,6	10-17 P. (13,7±2,1)	<u>Inclusión:</u> IMC> P.97+ hiperinsulinemia, sin mejoría en Δ IMC en últimos 6 m. definido como Δ IMC <2 (kg/m2) y HOMA >3	500 mg/ 2 V/D 6 m	Insulina basal WBISI Δ IMC Glucemia basal

				o en el P.95.		HOMA CT, TG, HDL, LDL, T.A
Fu y col. O (193)	N=30	30,6 ± 1,8	10-16 P. (12 ± 1,7)	<u>Inclusión:</u> SM, IMC.> P.97 para edad y sexo	500 mg/ 2 V/D 3 m	Δ IMC HOMA Adiponectina total WBISI T.A. CT, TG
Clarson y col. NPC (196)	N=25	36,4 ± 1,8	10-16 P. (13,1±3)	<u>Inclusión:</u> HOMA > 3, IMC > P. 95 <u>Exclusión:</u> DBT.	1500 mg/día 6 m	Δ IMC TG, LDL HDL HOMA T.A. Adiponectina total Leptina Cociente L/A
Love-Osborne y col. RCT (195)	N=85	39,4± 6,5	12-19 P. (15,5 ±1,7)	<u>Inclusión:</u> Insulina basal > 25 μU/ml o HOMA > 3,5 con 2 de 3 factores de riesgo: (IMC > P. 95 para la edad, A.N, antecedentes familiares DM2). <u>Exclusión:</u> DM2	850 mg/ 2 V/D 6 m	Δ IMC TA Glucemia e insulina basal y tras 2 horas del TTOG TG

Yanovski y col. RCT (199)	N=100 57% ♀	$34,2 \pm 6,8$	6-12 P. (10,1 \pm 1,6)	<u>Inclusión:</u> IMC > P. 95 para la edad y sexo, Insulina basal > 15 μ U/ml <u>Exclusión:</u> AGA, DBT	1.000 mg/2 V/D 6 m	Δ IMC HOMA Insulina basal Glucemia basal Clamp Hiperinsulinémico DEXA Pletismografía P. Cintura y cadera Pliegue tricipital TA CT, TG, HDL, LDL,
Kendall y col. RCT (201)	N=151	$36,5 \pm 6,3$	8-18 P.(13,7 \pm 2,3)	<u>Inclusión:</u> IMC > P.98 O AGA o insulina en ayuno > 15 μ U/ml (prep.) o 26 μ U/ml (pub.)/ 120' TTOG insulina > 98 μ U/ml <u>Exclusión:</u> glucosuria, cetonuria, enf. Crónicas, ab. Cromosómicas, episodio previo de acidosis láctica.	1.500 mg/día 6 m	Δ IMC HOMA QUICK, WBISI Insulina y glucemia basal y tras 120' del TTOG Adiponectina Leptina Cociente L/A TA

						CT, TG, HDL, LDL,
Viscarra y col. RCT (200)	N= 26	32,8 ±5,3	9-18 P. (13,1± 1,98)	<u>Inclusión:</u> IMC >P. 95 para la edad y sexo, hiperinsulinemia >15 µU/mL <u>Exclusión:</u> IHC, DM2	500 mg 2/ V/D en< de 12 a. y 1.000 mg/2 V/D en > 12 a. 3m.	Δ IMC Adiponectina HOMA Insulina y glucemia basal y tras 120´del TTOG

Abreviaturas: a: años, ab: anormalidad, AGA: alteración de la glucemia en ayuno, AN: acantosis nigricans, AUCs: área debajo de la curva para insulina y glucemia, Cociente L/A: cociente entre leptina y adiponectina total, Col: colaboradores, CT: colesterol total, DM2: diabetes mellitus tipo 2, DBT: diabetes, DEXA: densitometría ósea por absorción de rayos X, Enf: enfermedades, HTA: hipertensión arterial, HOMA: Modelo de determinación de homeostasis, I/G: cociente insulina y glucosa basal, MMg: Modelo Mínimo de la glucosa, Met: metformina, m: meses, MRI: imágenes de resonancia magnética, MMg: modelo mínimo de la glucosa de Bergman, , N: número de pacientes en el estudio, NPC: sin placebo control, ND: no disponible, NS: no significativo, O: observacional, p: percentil, P.: promedio, prep: prepuberales, pub: puberales, RCT: randomizado, controlado, doble ciego, RI: resistencia a la insulina, sig: significativos, T.A: tensión arterial, TG: triglicéridos, TC: tomografía computada, TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa, XR: liberación prolongada, 2 V/D: 2 veces por día.

III. HIPÓTESIS

1. El desarrollo de intolerancia a los hidratos de carbono en la obesidad infanto-juvenil no depende exclusivamente del grado de exceso de grasa corporal, pudiendo verse influido por la modificación en el patrón de secreción de adipocinas.
2. La adición de metformina al tratamiento conservador en los niños y adolescentes afectados de obesidad e intolerancia a hidratos de carbono podría contribuir a incrementar el grado de reducción ponderal y a mejorar el perfil metabólico de estos pacientes.

IV. OBJETIVOS

1. Estudiar comparativamente las características antropométricas y metabólicas de sendos grupos de niños y adolescentes con obesidad en virtud de la presencia o ausencia de intolerancia a hidratos de carbono.
2. Evaluar el patrón de secreción de leptina y adiponectina en los dos grupos de pacientes descritos, valorando la eventual influencia de la adiponectinemia sobre las alteraciones observadas en el metabolismo de los hidratos de carbono.
3. Analizar la respuesta terapéutica tras doce meses de tratamiento conservador en niños y adolescentes con intolerancia a hidratos de carbono asociada a obesidad.
4. Investigar los eventuales beneficios adicionales derivados de la adición de metformina al tratamiento conservador, en relación con el grado de reducción ponderal y mejoría alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en niños y adolescentes con intolerancia a hidratos de carbono asociada a obesidad.
5. Caracterizar la dosificación de metformina empleada en los pacientes estudiados y su relación con los cambios antropométricos y metabólicos observados y/o la aparición de efectos secundarios.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES

Se trata de un estudio retrospectivo, con recogida de datos entre el año 2008 y el año 2013, realizado en niños y adolescentes obesos ($\text{IMC} > +2 \text{ SDS}$ [Hernández et al. 1988]) con intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia a los 120 minutos en la prueba de tolerancia oral a la glucosa $> 140 \text{ mg/dl}$) y resistencia periférica a la acción de la insulina (al menos dos de: insulinemia basal $> 15 \text{ mcU/ml}$; pico > 150 y/o insulinemia tras 120 minutos en TTOG $> 75 \text{ mcU/ml}$). Se excluyeron los pacientes afectados de obesidad de etiología monogénica, asociada a síndromes o patologías cromosómicas estructurales o numéricas.

Se identificaron todos los pacientes obesos en los que se había establecido el diagnóstico de IHC en el periodo referido, que constituyeron el grupo fundamental de estudio (**grupo OB-IHC**), identificándose y registrando las características de un grupo de pacientes obesos sin alteración del metabolismo hidrocarbonado (**grupo OB-Control**), pareado por sexo, edad y etnia. En ambos grupos se había realizado, en el momento de su primera consulta una anamnesis detallada, exploración física completa y exploraciones complementarias que incluyeron una analítica basal, bioquímica, análisis hormonal y estudio del metabolismo hidrocarbonado por medio de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

Las características de los grupos OB-IHC y OB-Control se muestran en la (**Tabla 4**)

Tabla 4: Características antropométricas de los grupos OB-IHC y OB-Control

	OB-IHC (n=88)	OB-Control (n=88)
EDAD (media \pm SDS)	11,20 \pm 2,60	11,16 \pm 2,69
ETNIA (%)		
Caucásica	83	83
Hispana	15,9	15,9
Negra	1,1	1,1

SEXO (%)		
FEMENINO	45,5	45,5
MASCULINO	54,5	54,5
PUBERTAD (%)		
Prepuberal	65,9	65,9
Puberal	34,1	34,1
IMC-SDS	4,50 \pm 1,69	4,02 \pm 1,38
Cintura-SDS	4,30 \pm 1,81	4,01 \pm 1,74

En los pacientes del **grupo OB-IHC** se registraron, adicionalmente, los datos clínicos, antropométricos y analíticos tras doce meses de seguimiento. Dentro del grupo OB-IHC se diferenciaron dos subgrupos con el objetivo de analizar su evolución clínica tras doce meses de tratamiento según hubiesen recibido (**MET**) o no hubiesen recibido (**no-MET**) tratamiento con metformina añadido al tratamiento conservador.

Todos los pacientes habían recibido tras su evaluación inicial indicaciones dietéticas, comportamentales y de actividad física, pautándose revisiones trimestrales durante sus primeros 12 meses de seguimiento. Aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con metformina lo hicieron siguiendo una pauta de introducción progresiva, iniciando el tratamiento con una única administración diaria de 425 mg e incrementando semanalmente (en ausencia de efectos secundarios que lo impidiesen) en incrementos de 425 mg/semana hasta una dosis definitiva de 850 mg/12 horas, alcanzada tras 3 semanas del inicio del tratamiento y que se indicó mantener durante sus 12 meses (independientemente de su edad o peso). Trimestralmente se registraron tanto el cumplimiento terapéutico como la eventual aparición e intensidad de efectos secundarios.

Las características de los subgrupos MET y No-MET se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Características antropométricas de los subgrupos MET y No-MET

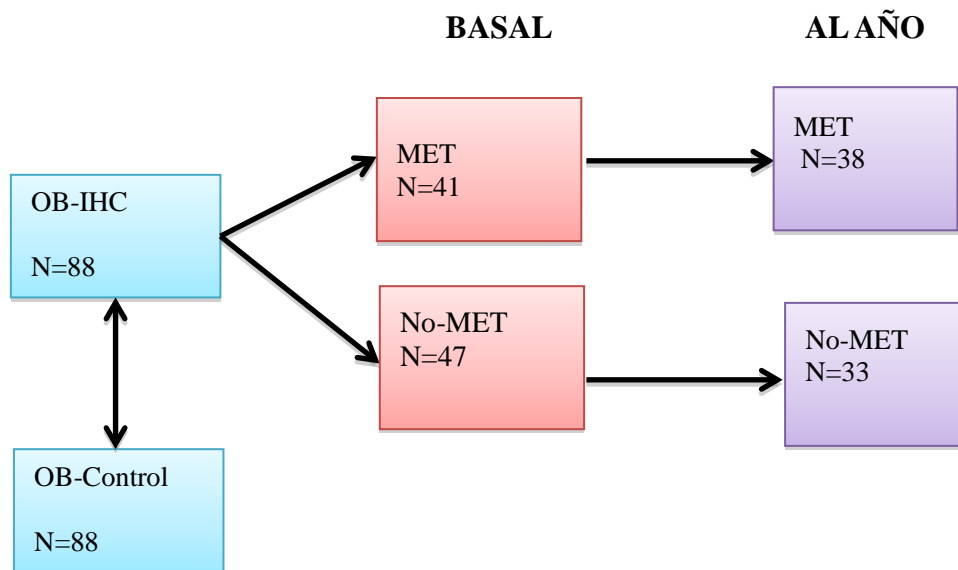
	MET (n=41)	No -MET (n=47)
EDAD (media \pm DE)	12,18 \pm 1,79	10,35 \pm 2,89
ETNIA (%)		
Caucásica	82,9	83
Hispana	14,6	17
Negra	2,4	0
SEXO (%)		
FEMENINO	46,3	44,7
MASCULINO	53,7	55,3
PUBERTAD (%)		
Prepuberal	63,4	68,1
Puberal	36,6	31,9
IMC-SDS	4,80 \pm 1,83	4,23 \pm 1,54
CINTURA-SDS	4,50 \pm 2,14	4,10 \pm 1,44

MOMENTOS DE ESTUDIO

Los momentos de estudio de estos pacientes y las determinaciones realizadas fueron las siguientes:

1. Evaluación transversal: Se comparan en situación basal las características de los grupos de pacientes OB-IHC y OB-Control registradas en el momento de su primera consulta.
2. Evaluación longitudinal: Se comparan las características de los pacientes del grupo OB-IHC en el momento basal y tras doce meses de intervención, diferenciando entre aquellos que recibieron metformina (MET) o exclusivamente tratamiento conservador (No-MET).

Representación esquemática de la población estudiada junto a los distintos tiempos



VARIABLES DE ESTUDIO

Se registraron las siguientes variables:

Datos epidemiológicos: edad, sexo, etnia, antecedentes familiares de diabetes.

Datos antropométricos: peso, talla, IMC, perímetro de cintura, presencia de *acantosis nigricans* y de esteatosis hepática.

Determinaciones analíticas: Tras 12 horas de ayuno, a primera hora de la mañana, se realizó extracción sanguínea, realizándose las determinaciones bioquímicas de perfil lipídico e insulinemia en el laboratorio central de nuestro hospital. La separación del suero para determinaciones de adipoquinas se realizó, exclusivamente en el momento de la primera visita, por medio del siguiente procedimiento: extracción de sangre en tubo seco; decantamiento durante 30 minutos a temperatura ambiente y centrifugación a 4°C. Ulteriormente, se procedió a separar el suero, almacenándose a -80 °C hasta su empleo.

Parámetros bioquímicos: niveles de HbA1c, Colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos, ácido úrico, glucemia e insulina basales y tras TTOG (1,75g/kg, máximo 75g), como así como los índices derivados de ésta [QUICK, HOMA WBISI, índice insulínogénico (I-I), área bajo de la curva (AUC) para glucemia e insulina, índice de disposición oral a la glucemia (oDI), glucemia >155 mg/dl tras la primera hora del TTOG].

Adipoquinas: leptina (RIA), receptor soluble de leptina (sOB-R, ELISA), adiponectina total (T-ADP, RIA) y adiponectina de alto peso molecular (HMW-ADP, ELISA). Las determinaciones de adipoquinas se realizaron en el Laboratorio de Investigación del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Adiponectina: Los niveles séricos de T-ADP se determinaron mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc. St Charles, MO, USA), empleando un anticuerpo monoclonal multiespecie frente a la T-ADP desarrollado en conejo y ¹²⁵I-T-ADP murino como trazador. La sensibilidad del ensayo fue de 1 µg/ml. El CV intraensayo fue de 63,86% y el CV interensayo de 9,8%.

Leptina: Se determinó mediante radioinmunoensayo (LINCO Research, Inc. St Charles, MO, USA) empleando un anticuerpo monoclonal específico frente a la leptina humana

desarrollada en conejo y ^{125}I -leptina como trazador. El CV intraensayo fue de 4,8 % y el CV interensayo de 4,5 %.

Receptor soluble de leptina (sOB-R) Los niveles circulantes de SOB-R se determinaron mediante radioinmunoensayo (BioVendor Laboratory Medicine, Inc, Brno, República Checa) empujando por duplicado un anticuerpo monoclonal específico frente a sOB-R humano. La sensibilidad del ensayo fue de 0,4 ng/ml. El CV intraensayo fue de 8,4 % y el CV interensayo de 6,7 %.

Registro y transformación de parámetros clínicos:

Edad Cronológica (EC): Se transformó en edad decimal para su empleo estadístico.

Peso: Para la valoración del peso se utilizó una báscula de precisión electrónica Seca[®], con una sensibilidad de 0,1 Kg. Las básculas se colocaron sobre una superficie firme y nivelada. Se les explicó el procedimiento al niño y a sus padres. La pantalla de la balanza se enciende como un control de la función operativa, asegurándose de que eran en modo kilogramo (kg). Tras quitarse los zapatos y la ropa, se colocó al niño en la báscula, lo más quieto posible. La pantalla mostró una lectura fija y luego se registró el peso en kilogramos con dos decimales.

Talla: La talla se determinó en las policlínicas del Servicio de Endocrinología pediátrica por personas entrenadas utilizando un estadiómetro tipo Harpenden (Holtain Limited. Crymych England) con una sensibilidad de 0,1 cm. Con el niño sin zapatos ni calcetines. Se le colocó con sus pies juntos, de plano sobre el suelo y los talones tocando el pie de pared. La cabeza del niño se coloca con los márgenes inferiores de la órbita en el mismo plano horizontal que el conducto auditivo externo. La cabecera del aparato se situó cuidadosamente sobre la cabeza del niño y el medidor colocó sus manos sobre las mastoides.

Índice de masa corporal (IMC): se realizó por medio de la fórmula:

$$\text{Peso (Kg)} / (\text{Talla[m]})^2$$

Los valores de peso, talla e IMC se transformaron para su valoración estadística en “standard deviation score” (SDS) o valor Z. Se utilizaron como patrones de referencia las tablas de Hernández y colaboradores del año 1988 (204).

Perímetro de cintura: El perímetro de la cintura se midió utilizando una cinta métrica de nylon, no extensible, con la siguiente precisión: Con el sujeto en bipedestación, se procedió a la medición en el punto medio entre el borde caudal de la última costilla y la cresta iliaca a nivel del ombligo con la cinta en plano horizontal. Los valores fueron comparados normalizados en relación con la referencia poblacional (205).

Registro de Tensión Arterial (TA): Se registró el valor medio de TA sistólica y diastólica de tres determinaciones consecutivas realizadas con un tensiómetro digital (Critikon®, Dinamap Vital Sign Monitor 8100) en subestación. La unidad de medida empleada fue el milímetro de mercurio (mmHg).

Estadio Puberal: Se determinó siguiendo los criterios de Tanner de desarrollo genital y tamaño testicular para varones, y desarrollo mamario para mujeres (206).

Transformación de los parámetros hormonales y bioquímicos

Cociente T-ADP/HMW-ADP (Sa): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de HMW-ADP ($\mu\text{g/ml}$) y T-ADP ($\mu\text{g/ml}$).

Cociente leptina/sOB-R (FLI): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de leptina (ng/ml) y sOB-R (ng/ml).

Índice aterogénico (IA): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de LDL (mg/dl) y HDL (mg/dl).

Cociente colesterol total/HDL (CT/HDL): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de colesterol total (mg/ml) y lipoproteína de alta densidad (mg/ml).

Cociente triglicéridos/HDL (TG/HDL): Se calculó como el cociente entre las concentraciones séricas de triglicéridos (mg/dl) y colesterol HDL (mg/ml).

Marcadores subrogados de resistencia a la insulina

$$\text{Índice HOMA: insulina en ayunas (uI/ml)} \times \frac{\text{Glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

$$\text{Índice de sensibilidad a la insulina corporal (WBISI)}^6: = \frac{10.000}{\sqrt{(GB*IB)(PG*PI)}}$$

Índice QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index):

$$\frac{1}{[\text{Log (Insulina en ayunas)} + \log (\text{Glucosa en ayunas})]}$$

Área bajo la curva para insulina (AUC-insulina):

(0,25×insulina en ayuno +0,5× insulina a los 30´del TTOG +0,75× insulina a los 60´ del TTOG +0,5× insulina a los 120´ del TTOG)

Área bajo la curva para glucemia (AUC-glucemia):

(0,25×glucemia en ayuno +0,5× glucemia a los 30´del TTOG +0,75× glucemia a los 60´ del TTOG +0,5× glucemia a los 120´ del TTOG)

Índice Insulinogénico (I.I): Δ insulina 30 min / Δ glucemia 30 min.

Índice de disposición oral a la glucémica (ODI)⁷: $(\Delta I_{0-30}/\Delta G_{0-30}^i) \times 1/\text{insulina basal}$

⁶ GB: glucosa basal (mg/dL), IB: Insulina Basal (μU/mL), PG: Promedio de las concentraciones de glucosa durante la TTOG (mg/dL), PI: Promedio de las concentraciones de insulina durante la TTOG (μU/mL).

⁷ Cociente entre las concentraciones crecientes de insulina plasmática y de glucosa durante los primeros 30 minutos de la TTOG

Análisis Estadístico

La información procedente de cada paciente se introdujo en una base de datos del programa estadístico SPSS® (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA), versión 18.0 para Windows para realizar el análisis estadístico de los datos.

Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media \pm desviación estándar (SD) o media \pm desviación estándar de la media (SDS) para aquellos parámetros normalizados respecto a valores poblacionales. Se estableció como nivel de significación $p < 0,05$ según corresponda.

Para las variables cualitativas se utilizaron las distribuciones de frecuencia y porcentajes.

Para las variables cuantitativas se utilizaron los estadísticos de tendencia central como la media y de variabilidad como la desviación estándar y los percentiles, en función de las características de su distribución.

Para la realización de las comparaciones entre las variables cuantitativas en primer lugar se comprobó si presentaban una distribución normal por medio del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para después elegir entre las pruebas paramétricas y no paramétricas.

La comparación entre variables cuantitativas y variables categóricas dicotómicas se ha realizado mediante el test de Student para las variables que presentaban una distribución normal y el test de U de Mann-Whitney para las variables que no presentaban una distribución normal.

La comparación entre variables cuantitativas y variables categóricas de más de 2 categorías se empleó el análisis de la varianza ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de las características de distribución.

Para estudiar las diferencias entre las determinaciones de un parámetro en un mismo sujeto en diferentes momentos de estudio (ej. distintos momentos del TTOG en los pacientes obesos tras su reducción ponderal) se empleó el test de la t de Student para

muestras relacionadas en el caso de variables con distribución paramétrica y la prueba de rangos de Wilcoxon para variables con distribución no paramétrica

La investigación de correlaciones entre parámetros cuantitativos, se llevó a cabo mediante la determinación de los coeficientes de correlación de Pearson (r) o Spearman (ρ) para variables con distribución normal o no normal, respectivamente.

VI. RESULTADOS

I. EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LOS PACIENTES OBESOS CON Y SIN IHC: OB-IHC vs. OB-Control

A. Características demográficas y antropométricas

Como se ha especificado en la sección de *Pacientes y Métodos*, los dos grupos de pacientes obesos diferenciados de acuerdo con la presencia de IHC (**OB-IHC**) o con su ausencia (**OB-Control**) eran comparables en edad media e IMC y perímetro de cintura estandarizados (SDS), así como en su distribución étnica, por sexo y por desarrollo puberal (**Tabla 7**).

B. Metabolismo de los hidratos de carbono (HC) y perfil lipídico

Los pacientes del grupo **OB-IHC**, presentaba mayores niveles de insulina y glucosa, tanto basales como a los 120' en el TTOG, así como de HbA1c; siendo el número de pacientes de este grupo con glucemia superior a 155 mg/dl a los 60 minutos en el TTOG significativamente superior al del grupo **OB-Control** ($X^2 = 40,03$; $p < 0,001$).

Todos los índices de resistencia a la insulina estudiados, tanto basales como derivados del TTOG, presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Así, el HOMA, las AUCs para glucemia e insulina y el II eran superiores en el grupo **OB-IHC**. Simultáneamente, sus índices de sensibilidad a la insulina, tanto en ayunas (QUICK) como tras TTOG (WBISI y oDI) eran significativamente inferiores a los observados en el grupo **OB-Control**.

Las concentraciones séricas de colesterol total, VLDL y triglicéridos, en el grupo **OB-IHC** eran significativamente superiores a las del grupo **OB-Control**. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las concentraciones de HDL ni de LDL (**Tabla 7**).

TABLA 7: Comparación entre los grupos OB-IHC y OB-Control

	OB-IHC (n=88)	OB-Control (n=88)	Significación
EDAD (media \pm SDS)	11,20 \pm 2,60	11,16 \pm 2,69	NS
ETNIA (%)			
Caucásica	83	83	NS
Hispana	15,9	15,9	
Negra	1,1	1,1	
SEXO (%)			
Femenino	45,5	45,5	NS
Masculino	54,5	54,5	
PUBERTAD (%)			
Prepuberal	65,9	65,9	NS
Puberal	34,1	34,1	
IMC-SDS	4,50 \pm 1,69	4,02 \pm 1,38	NS
Cintura-SDS	4,30 \pm 1,81	4,01 \pm 1,74	NS
Glucosa basal (mg/dl)	96,65 \pm 7,40	91,47 \pm 4,31	p<0,001
Glucemia 120' (mg/dl)	152,83 \pm 13,83	110,68 \pm 12,78	p<0,001
Insulina basal (μ U/ml)	19,44 \pm 16,70	9,81 \pm 2,73	p<0,001
Insulina 120' (μ U/ml)	159,92 \pm 92,07	45,78 \pm 15,85	p<0,001
HOMA	4,66 \pm 4,15	2,22 \pm 0,65	p<0,001

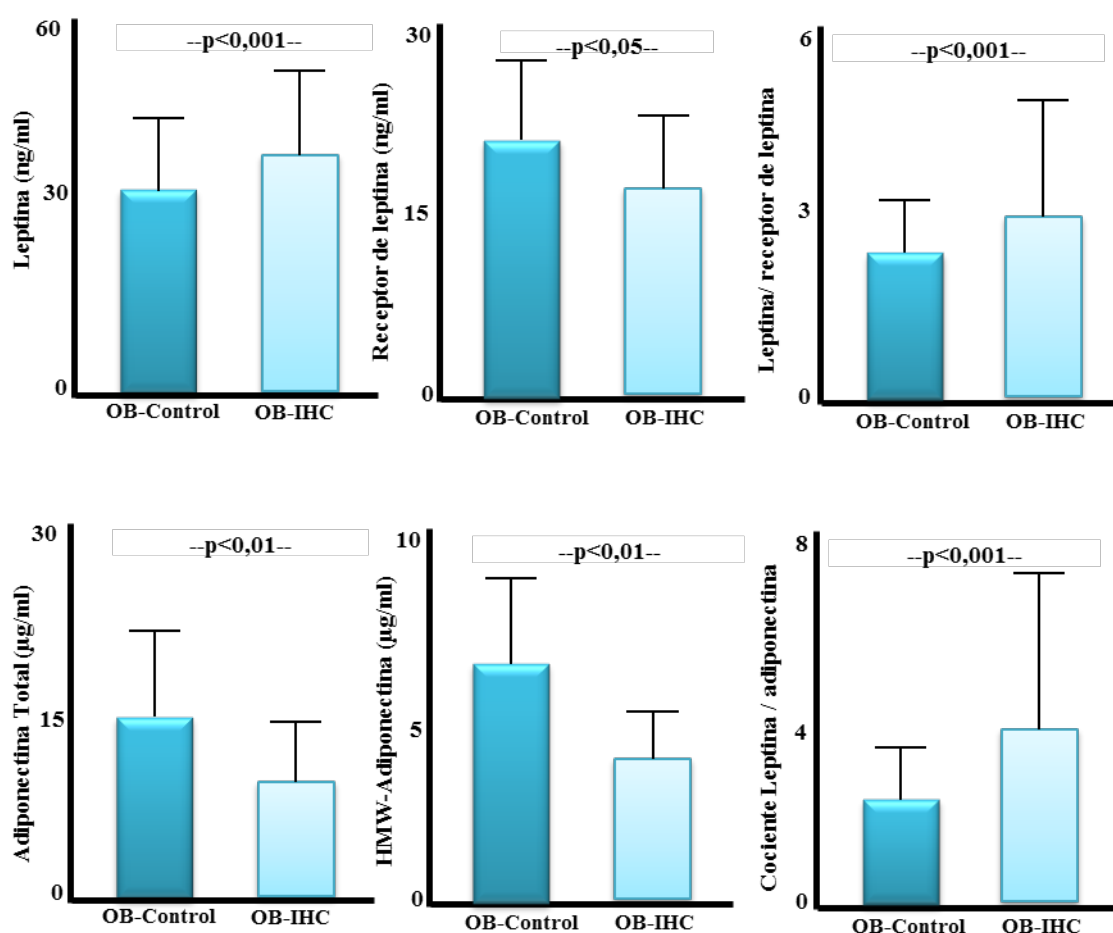
WBISI	2,47 ± 1,42	5,02 ± 1,38	p<0,001
AUC glucosa	302,82 ± 36,17	237,10 ± 25,82	p<0,001
AUC insulina	261,78 ± 164,59	101,31 ± 31,10	p<0,001
oDI	0,10 ± 0,06	0,16 ± 0,16	p<0,001
QUICK	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,01	p<0,01
Índice insulinogénico	1,80 ± 1,04	1,65 ± 2,34	p<0,05
HbA1C (%)	5,56 ± 0,42	5,43 ± 0,30	p<0,05
PERFIL LIPIDICO			
Colesterol (mg/dl)	161,11 ± 33,03	151,33 ± 25,93	p<0,05
HDL (mg/dl)	44,26 ± 9,66	45,18 ± 11,83	NS
LDL (mg/dl)	99,33 ± 30,34	92,52 ± 23,11	NS
VLDL (mg/dl)	18,70 ± 10,95	15,26 ± 12,78	p<0,01
Triglicéridos (mg/dl)	94,72 ± 55,69	69,16 ± 47,34	p<0,001
Triglicéridos /HDL	2,31 ± 1,57	1,72 ± 1,54	p<0,01
LDL/HDL	2,35 ± 0,93	2,18 ± 0,78	NS
Colesterol / HDL	3,79 ± 1,14	3,52 ± 0,93	NS

C. Niveles séricos de adipocinas

Los niveles circulantes de leptina, sOB-R, T-ADP y HMW-ADP. pudieron ser dosificados en las muestras de suero preservadas de **66 pacientes en el grupo OB-IHC y 80 en grupo IHC-Control**.

Al comparar sus concentraciones séricas entre ambos grupos, encontramos niveles superiores de leptina ($p<0,001$) e inferiores de T-ADP ($p<0,01$), HMW-ADP ($p<0,01$) y sOB-R ($p<0,05$) en el grupo **OB-IHC**. Como consecuencia, también eran superiores sus cocientes leptina/sOB-R y leptina/T-ADP (ambos $p<0,001$). (**Figura 5**)

Figura 5: Comparación de las diferentes adipocinas estudiadas en ambos grupos



Los análisis de correlación (controlados para el IMC estandarizado), mostraron que, tanto en el global de la cohorte (176 pacientes), como cuando el grupo **OB-IHC** analizado independientemente, existía una correlación negativa entre los niveles circulantes de T-ADP y la insulinemia, tanto basal como a los 120 de TTOG ($r= -0,201$; $p<0,05$ y 80

$r = -0,294$; $p < 0,01$, respectivamente, en toda la cohorte) / ($r = -0,296$; $p < 0,05$; $r = 0,408$; $p < 0,001$, respectivamente en el grupo OB-IHC), no hallándose esta correlación en el grupo **OB-control**. Un fenómeno similar se producía al estudiar la correlación entre los niveles de T-ADP y HOMA; correlacionados negativamente tanto en la cohorte conjunta ($r = -0,196$; $p < 0,01$) como en el grupo OB-IHC ($r = -0,287$; $p < 0,05$), pero sin correlación significativa en el grupo OB-control.

De forma interesante, los niveles de HMW-ADP mostraban, en el conjunto de los pacientes estudiados, una correlación inversa con la insulinemia a los 120' del TTOG ($r = -0,257$; $p < 0,01$); si bien ésta desaparecía al reducir el tamaño muestral en el análisis de los subgrupos. Asimismo se observaron, al estudiar todos los pacientes conjuntamente, correlaciones significativas, tanto de los niveles de T-ADP como de HMW-ADP, con el WBISI (positivas) y con el AUC-insulina, II, niveles de VLDL y triglicéridos (negativas) (**Tabla 8**).

Tabla 8: Correlaciones parciales controladas para IMC-SDS entre los parámetros del metabolismo hidrocarbonado estudiados y los niveles de T-ADP y de HMW-ADP en toda la cohorte

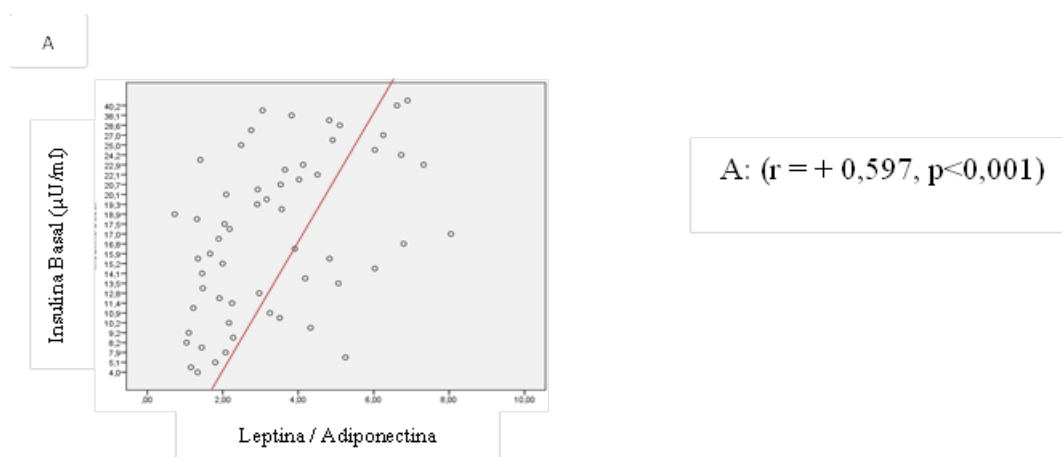
	T-ADP	HMW-ADP
AUC_insulina	$r = - 0,263$, $p < 0,01$	$r = - 0,198$, $p < 0,05$
WBISI	$r = + 0,229$, $p < 0,05$	$r = + 0,209$, $p < 0,05$
I.I	$r = - 0,343$, $p < 0,001$	$r = - 0,216$, $p < 0,05$
Triglicéridos (mg/dl)	$r = - 0,313$, $p < 0,01$	$r = - 0,319$, $p < 0,01$
VLDL (mg/dl)	$r = - 0,283$, $p < 0,01$	$r = - 0,300$, $p < 0,01$

Al realizar estudios de correlación (controlados para IMC-SDS) del **FLI**, tanto en la cohorte conjunta, como en los grupos **OB-IHC** y **OB-Control**, se pudo observar cómo éste se correlacionaba de forma positiva con la **insulinemia basal** ($r = +0,255$; $p < 0,001$ / $r = +0,314$; $p < 0,05$ y $r = +0,324$; $p < 0,005$, respectivamente en cada grupo). De manera similar, al evaluar la correlación entre el cociente **FLI** y la RI estimada por el índice **HOMA**, ésta era significativa tanto en la cohorte completa ($r = +0,255$; $p < 0,001$) como individualmente en el grupo **OB-Control** ($r = +0,295$; $p < 0,05$) y en el grupo **OB-IHC** ($r = +0,297$; $p < 0,05$).

Sin embargo, este hallazgo no se reproducía al realizar el mismo estudio respecto a la insulinemia a los 120' del TTOG, pues se evidenciaban las correlaciones descritas en el total de la cohorte ($r = 0,317$, $p < 0,01$) y en el grupo **OB-IHC** ($r = 0,424$, $p < 0,01$), pero no así en el grupo **OB-control**.

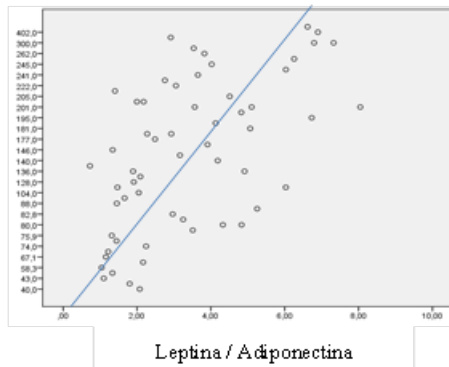
De forma similar, el índice **Leptina/T-ADP** se correlacionó positivamente con la **insulinemia tanto basal** como a los **120' del TTOG** en toda la cohorte ($r = +0,575$, $p < 0,001$ / $r = +0,519$, $p < 0,001$) y en el grupo **OB-IHC** ($r = +0,597$, $p < 0,001$ / $r = +0,528$, $p < 0,01$), respectivamente; como también ocurría con el índice HOMA ($r = +0,577$, $p < 0,001$) y ($r = +0,602$, $p < 0,001$), respectivamente. Una vez más, ninguna de estas correlaciones observadas entre el cociente Leptina/T-ADP estaba presente en el grupo **OB-control** (Figura 6).

Figura 6: Correlaciones entre el cociente Leptina/T-ADP y la insulinemia basal y a los 120' de TTOG en el grupo OB-IHC (A, B) y en el grupo OB-Control (C, D)



B

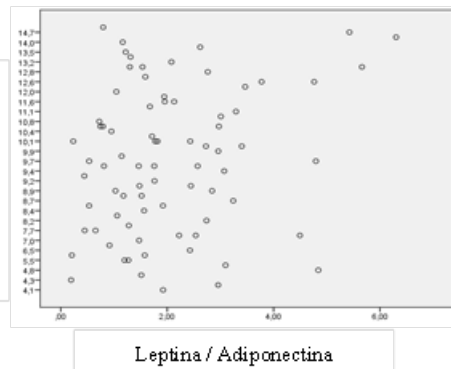
Insulina 120' ($\mu\text{U/ml}$)



B: ($r = +0,528$, $p < 0,001$)

C

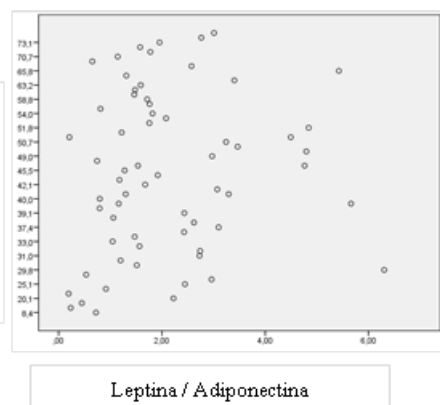
Insulina basal ($\mu\text{U/ml}$)



C: NS

D

Insulina basal ($\mu\text{U/ml}$)



D: NS

D. Comparación diferenciada en pacientes prepuberales /puberales

Al realizar de manera diferenciada en pacientes prepuberales y puberales las comparaciones entre grupos (**OB-IHC** vs. **OB-Control**), comprobamos la persistencia de las diferencias descritas previamente, aunque con algunas particularidades.

- **Pacientes prepuberales**

Los pacientes **prepuberales** de los grupos **OB-IHC** y **OB-Control** eran comparables en edad, IMC-SDS y perímetro de cintura (SDS).

En relación a los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, el grupo **OB-IHC** prepuberal, presentaba niveles superiores de insulinemia, tanto basal como a los 120' en el TTOG, al igual que ocurría con la glucemia y las AUCs para glucemia e insulina. Asimismo, presentaban un índice HOMA superior e inferiores WBISI y QUICK a los observados en los **OB-Control** prepuberales, siendo el I.I similar en ambos grupos.

Respecto a los parámetros del perfil lipídico, sólo los triglicéridos y el VLDL se encontraban significativamente más elevados en el grupo **OB-IHC** prepuberal.

En lo relativo a los niveles séricos de adipoquinas, el grupo **OB-IHC prepuberal** presentaba niveles inferiores de HMW-ADP y T-ADP y superiores de leptina, respecto al **OB-Control** prepuberal. Encontramos que los niveles de adiponectina se correlacionaban de manera negativa con el índice HOMA, independientemente del IMC-SDS en el grupo OB-IHC a diferencia del OB-Control. Asimismo, sus valores de FLI y cociente Leptina/T-ADP eran superiores a los del grupo **OB-Control**. En cambio, no se observaban diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de sOB-R. (**Ta-bla 9**).

- **Pacientes puberales**

Los pacientes **puberales** también eran comparables en edad, IMC-SDS y perímetro de cintura (SDS) entre los grupos **OB-IHC** y **OB-control**.

El grupo **OB-IHC puberal** presentaba niveles superiores de insulinemia basal y a los 120' en el TTOG; glucemia y AUCs para glucemia e insulina a los del grupo **OB-control**. Como consecuencia, su índice HOMA era superior y sus índices WBISI y

QUICK inferiores, mientras que el I.I. era similar en ambos grupos. A diferencia de lo observado en los pacientes prepuberales, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los parámetros del metabolismo lipídico estudiados.

Con respecto a los niveles circulantes de adipoquinas, aunque se observaban las mismas tendencias anteriormente descritas; no se alcanzaba significación estadística en las diferencias de concentraciones en HMW-ADP, T-ADP y Leptina, pero sí en sOB-R y en los cocientes FLI y Leptina/T-ADP. (**Tabla 9**).

Tabla 9: Caracterización y comparación de las cohortes **OB-IHC** y **OB-control**

	PUBERALES		Sig.	PREPUBERALES		Sig.
	OB-control	OB-IHC		OB-control	OB-IHC	
Edad	13,47 ± 1,85	13,44 ± 1,87	p NS	10,00 ± 2,24	10,04 ± 2,12	p NS
IMC_DE	3,84 ± 1,49	4,42 ± 1,88	p NS	4,06 ± 1,34	4,53 ± 1,61	p NS
ADP (µg/ml)	13,91 ± 11,35	9,90 ± 3,47	p NS	14,89 ± 6,41	11,78 ± 5,70	p<0,05
HMW- ADP (µg/ml)	3,95 ± 3,13	2,82 ± 1,68	p NS	4,87 ± 3,17	3,29 ± 2,48	p<0,01
Leptina (ng/ml)	26,66 ± 18,06	35,61 ± 14,93	p NS	24,20 ± 10,60	33,61 ± 10,97	p<0,001
s-OB-R (ng/ml)	15,98 ± 5,86	12,24 ± 4,48	p<0,05	21,32 ± 8,99	18,07 ± 6,77	p NS
FLI	2,34 ± 2,75	3,68 ± 3,01	p<0,01	1,46 ± 1,06	2,33 ± 1, 58	p<0,01

Lep/ADP	2,58 ± 2,14	4,24 ± 4,17	p<0,05	1,96 ± 1,27	3,78 ± 2,66	p<0,001
Insulina basal (μU/ml)	10,19 ± 2,76	22,73 ± 22,51	p<0,001	9,62 ± 2,72	17,75 ± 12,62	p<0,001
Insulina 120' (μU/ml)	47,58 ± 14,57	150,63 ± 10,26	p<0,001	44,83 ± 16,56	155,17 ± 87,93	p<0,001
A.U (mg/dl)	5,21 ± 1,10	5,80 ± 1,33	p NS	4,89 ± 1,15	5,05 ± 0,77	p NS
HOMA	2,30 ± 0,67	5,40 ± 5,75	p<0,001	2,18 ± 0,65	4,28 ± 2,99	p<0,001
WBISI	5,06 ± 1,25	2,38 ± 1,33	p<0,001	4,99 ± 1,46	2,52 ± 1,47	p<0,001
AUC- glucosa	234 ± 27	291,21 ± 33,65	p<0,001	238,76 ± 24,89	308,94 ± 36,24	p<0,001
AUC- insulina	95,45 ± 24,66	65,32 ± 162,75	p<0,001	104,50 ± 33,92	259,91 ± 167,01	p<0,001
QUICK	0,34 ± 0,17	0,31 ± 0,02	p<0,001	0,34 ± 0,01	0,31 ± 0,02	p<0,001
I.I	2,05 ± 3,82	2,10 ± 1,21	p NS	1,43 ± 0,84	1,65 ± 0,92	p NS
HbA1C (%)	5,41 ± 0,27	5,59 ± 0,29	p NS	4,45 ± 0,31	5,58 ± 0,47	p NS

Perfil Lipídico						
CT (mg/dl)	146,70 ± 19,74	160,76 ± 32,88	p NS	153,80 ± 28,56	161,29 ± 33,41	p NS
HDL (mg/dl)	45,64 ± 11,60	43,35 ± 8,48	p NS	44,93 ± 12,05	43,20 ± 10,11	p NS
LDL (mg/dl)	87,73 ± 18,67	98,60 ± 28,97	p NS	95,08 ± 24, 95	99,70 ± 31,27	p NS
VLDL (mg/dl)	14,62 ± 9,08	16,89 ± 9,10	p NS	15,60 ± 14,44	19,63 ± 11,77	p<0,01
Tg (mg/dl)	65,07 ± 27,71	88,14 ± 50,54	p NS	71,36 ± 55,17	98,07 ± 58,30	p<0,001

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO: (OB-IHC)

A. Caracterización de los subgrupos MET y No-MET (preintervención)

Entre los 88 pacientes afectados de obesidad acompañada por IHC (grupo **OB-IHC del apartado I**), se diferenciaron dos subgrupos para su posterior análisis evolutivo en función de si, en añadidura al tratamiento conservador habitual, recibieron tratamiento farmacológico con metformina (OB-IHC-MET, en adelante **MET**) o no lo recibieron (OB-IHC-No-MET, en adelante **No-MET**).

Ambos subgrupos resultaron comparables, antes de la intervención terapéutica, en su distribución en etnia, sexo, porcentaje de pacientes puberales, así como en IMC y perímetro de cintura estandarizados (SDS), si bien los primeros presentaban una edad superior al grupo sin tratamiento farmacológico (**Tabla 10**).

Los pacientes del subgrupo **MET** presentaban, en su evaluación previa a la intervención, mayores niveles de insulinemia en ayunas y tras 120' en el TTOG que los pacientes del grupo **No-MET**, al igual que ocurría con sus niveles de ácido úrico y con el cociente TG/HDL.

Asimismo, todos los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina estudiados presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, siendo los primeros (HOMA y AUC para la insulina) superiores y los últimos (WBISI y QUICK), inferiores en el grupo **MET** (**Tabla 10**).

Tabla 10: Caracterización y comparación preintervención de las cohortes **MET** y **No-MET**

	MET (n=41)	No-MET (n=47)	Significación
EDAD (media \pm DE)	12,18 \pm 1,79	10,35 \pm 2,89	p<0,01
ETNIA (%)			
Caucásica	82,9	83	NS
Hispana	14,6	17	
Negra	2,4		
SEXO (%)			
Femenino	46,3	44,7	NS
Masculino	53,7	55,3	
PUBERTAD (%)			
Prepuberal	63,4	68,1	NS
Puberal	36,6	31,9	
IMC-SDS	4,80 \pm 1,83	4,23 \pm 1,54	NS
Cintura SDS	4,50 \pm 2,14	4,10 \pm 1,44	NS
Insulina basal (μ U/ml)	24,01 \pm 22,20	15,46 \pm 8,01	p<0,01

Insulina 120'(μ U/ml)	190,12 \pm 102,01	134,21 \pm 74,54	p<0,01
AUC insulina	310,79 \pm 198,29	219,30 \pm 114,75	p<0,05
Glucosa basal (mg/dl)	97,34 \pm 6,36	96,04 \pm 8,22	NS
Glucosa 120' (mg/dl)	154,54 \pm 14,38	151,34 \pm 13,31	NS
AUC glucosa	307, 42 \pm 36,82	298, 83 \pm 35,53	NS
HOMA	5,79 \pm 5,52	3,67 \pm 1,98	p<0,01
QUICK	0,30 \pm 0,01	0,32 \pm 0,02	p<0,01
WBISI	1,94 \pm 0,91	2,93 \pm 1,61	p<0,01
Ácido úrico (mg/dl)	5,60 \pm 1,03	5,09 \pm 1,05	p<0,05
Colesterol (mg/dl)	164,54 \pm 33,44	158,13 \pm 32,76	NS
HDL (mg/dl)	42,48 \pm 9,46	45,77 \pm 9,67	NS
LDL (mg/dl)	100,21 \pm 27,87	98,59 \pm 32,57	NS
VLDL (mg/dl)	20,78 \pm 11,62	16,98 \pm 10,18	NS
TG (mg/dl)	106,26 \pm 59,56	84,98 \pm 50,84	NS
CT/HDL	4,01 \pm 1,10	3,60 \pm 1,15	NS
LDL/HDL	2,47 \pm 0,86	2,25 \pm 0,98	NS
TG/HDL	2,68 \pm 1,65	1,99 \pm 1,43	p<0,05

B. Composición de los subgrupos MET y No-MET (postintervención)

Se consiguió recopilar información, tras un año de tratamiento, de 38 de los 41 pacientes a los que se les prescribió tratamiento con metformina (**MET**, 92% de los pacientes iniciales) y de 33 de los 47 pacientes del grupo **No- MET** (70% de los pacientes iniciales).

Dentro del grupo **MET** un paciente abandonó el tratamiento por intolerancia digestiva a la metformina y los dos restantes por decisión propia sin argumento justificado, sin objetivarse otros efectos adversos de la medicación en el resto de pacientes. La tasa de abandono fue significativamente superior en el grupo sin intervención farmacológica ($X^2= 7,09$; $p< 0,01$).

C. Cambios observados como consecuencia de la intervención terapéutica al año

a. Cambios en el IMC

En ambos grupos se objetivó una reducción ponderal estadísticamente significativa tras un año de seguimiento, siendo ésta más intensa en los pacientes que recibieron tratamiento con metformina (**MET**: $-1,23 \pm 0,99$ IMC-SDS) respecto a los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento conservador (**No-MET**: $-0,78 \pm 0,93$ IMC-SDS, $p<0,05$).

De los 38 pacientes que completaron el seguimiento en el grupo **MET**, un 66 por ciento ($n=26$) presentaron una reducción de su IMC superior a 1 SDS (catalogada como reducción ponderal intensa), frente al 33 por ciento (11/33) en el grupo **No-MET**; resultando estadísticamente significativa la diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzaban reducción ponderal intensa en cada grupo ($X^2= 6,28$, $p< 0,05$). (**Figura 7**).

Asimismo, en el grupo **MET** se observó la existencia de una correlación directa entre la dosis relativa de metformina recibida (mg de metformina por kg de peso corporal), y la magnitud de la reducción ponderal ($r=+0,288$; $p<0,05$) (**Figura 8**).

Figura 7: Porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción ponderal intensa (definida como superior a 1 SDS de IMC) en el grupo **MET** frente al grupo **No-MET**

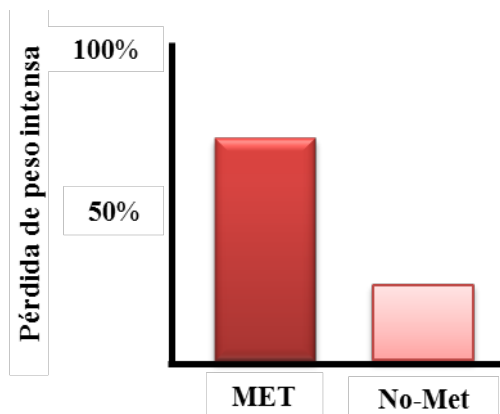
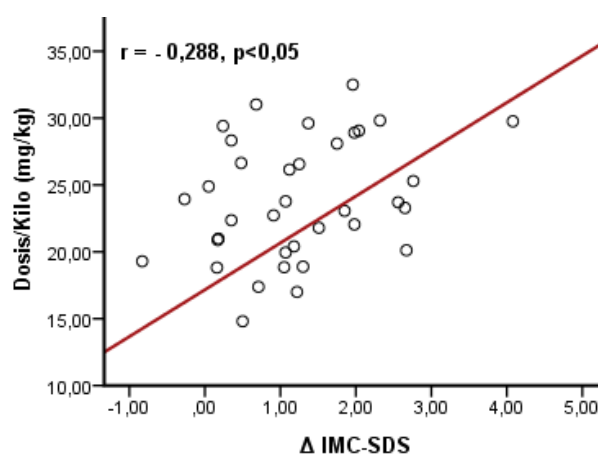


Figura 8: Correlación entre dosis por kilo de metformina y pérdida de peso (IMC-SDS) en el grupo **MET**



b. Cambios en los parámetros del metabolismo de los HC

Ambos grupos experimentaron tras la intervención una mejoría significativa en los parámetros relacionados con el metabolismo hidrocarbonado estudiados y, consecuentemente, en sus índices subrogados; si bien estos cambios fueron, como en el caso del IMC, más intensos en el grupo **MET**.

Así, en el grupo **MET** se objetivó, tras el tratamiento, una disminución significativa de la glucemia tanto basal, como a los 60 y 120 minutos en el TTOG (resultante en una disminución del AUC-glucemia). Esto se acompañó de un descenso significativo en la insulinemia basal y a los 120 minutos en el TTOG y en el AUC-insulinemia (**Tabla 11**).

En el grupo **No MET**, se reproducía la disminución en la glucemia a los 60 y 120 minutos en el TTOG (y AUC-glucemia) observada en el grupo **MET**, pero no así el descenso de la glucemia en situación de ayuno ni, llamativamente, de la insulinemia en ninguno de los momentos estudiados (**Tabla 11**).

El descenso de la glucemia basal y de la insulinemia, tanto basal como a lo largo de todo el TTOG, sólo en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con metformina determinó que los cambios post-intervención en los índices subrogados alcanzasen significación casi exclusivamente también en el grupo **MET**. Así, sólo en este grupo se observaron cambios significativos en los índices derivados de la glucemia e insulinemia en ayunas (disminución del HOMA y aumento del QUICK).

Al analizar los índices derivados del TTOG, observamos que, mientras que el AUC-glucosa disminuyó tras la intervención de forma significativa y con una intensidad similar en ambos grupos, el AUC-insulina disminuyó exclusivamente en el grupo **MET**. Como consecuencia de ello, sólo en el grupo **MET** se observó, tras un año de tratamiento, un incremento significativo de la sensibilidad a insulina estimada mediante el índice WBISI, acompañada de una disminución de la primera fase de secreción insulínica, evaluada mediante el I.I. No se observaron, por el contrario, cambios significativos en el oDI en ninguno de los dos grupos tras la intervención terapéutica (**Tabla 11**).

c. Cambios en los parámetros del metabolismo lipídico, ácido úrico y TA

Respecto a los parámetros del metabolismo lipídico estudiados se observó, en ambos grupos, una disminución significativa del cociente Colesterol total / HDL, si bien el incremento en los niveles circulantes de HDL sólo alcanzaba significación estadística en el grupo **No MET**. Paralelamente, aunque la magnitud de cambio no alcanzaba significación estadística, se constató una tendencia hacia el descenso de las concentraciones circulantes de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos en ambos grupos. El valor del cociente triglicéridos/HDL y los niveles séricos de ácido úrico disminuyeron significativamente al año de tratamiento exclusivamente en el grupo **MET**. Respecto a los valores de tensión arterial el grupo MET presentó discretos descensos, sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 11: Comparación de los cambios en los parámetros estudiados en los grupos **MET** y **NO MET** basal y tras la intervención terapéutica.

	Grupo MET BASAL	Grupo MET AL AÑO	Sig. Intragru po	Grupo no MET BASAL	Grupo no MET AL AÑO	Significación Intragru po
IMC-SDS	4,80 ± 1,83	3,57 ± 2,09	p<0,001	4,23 ± 1,54	3,37 ± 1,82	p<0,01
CINT-SDS	4,50 ± 2,14	3,96 ± 2,15	p<0,05	4,10 ± 1,44	3,70 ± 1,73	NS
Insulina basal (μU/ml)	24,01 ± 22,20	14,08 ± 5,40	p<0,01	15,46 ± 8,01	12,68 ± 7,98	NS
Insulina 120 (μU/ml)	190,12 ± 102,01	82,51 ± 68,60	p<0,001	134,21 ± 74,54	92,03 ± 61,62	NS
AUC-insulina	310,79 ± 198,29	138,05 ± 75,64	p<0,001	219,30 ± 114,75	141,94 ± 78,31	NS
Glucosa basal (mg/dl)	97,34 ± 6,36	93,10 ± 5,71	p<0,01	96,04 ± 8,22	95,48 ± 10,42	NS

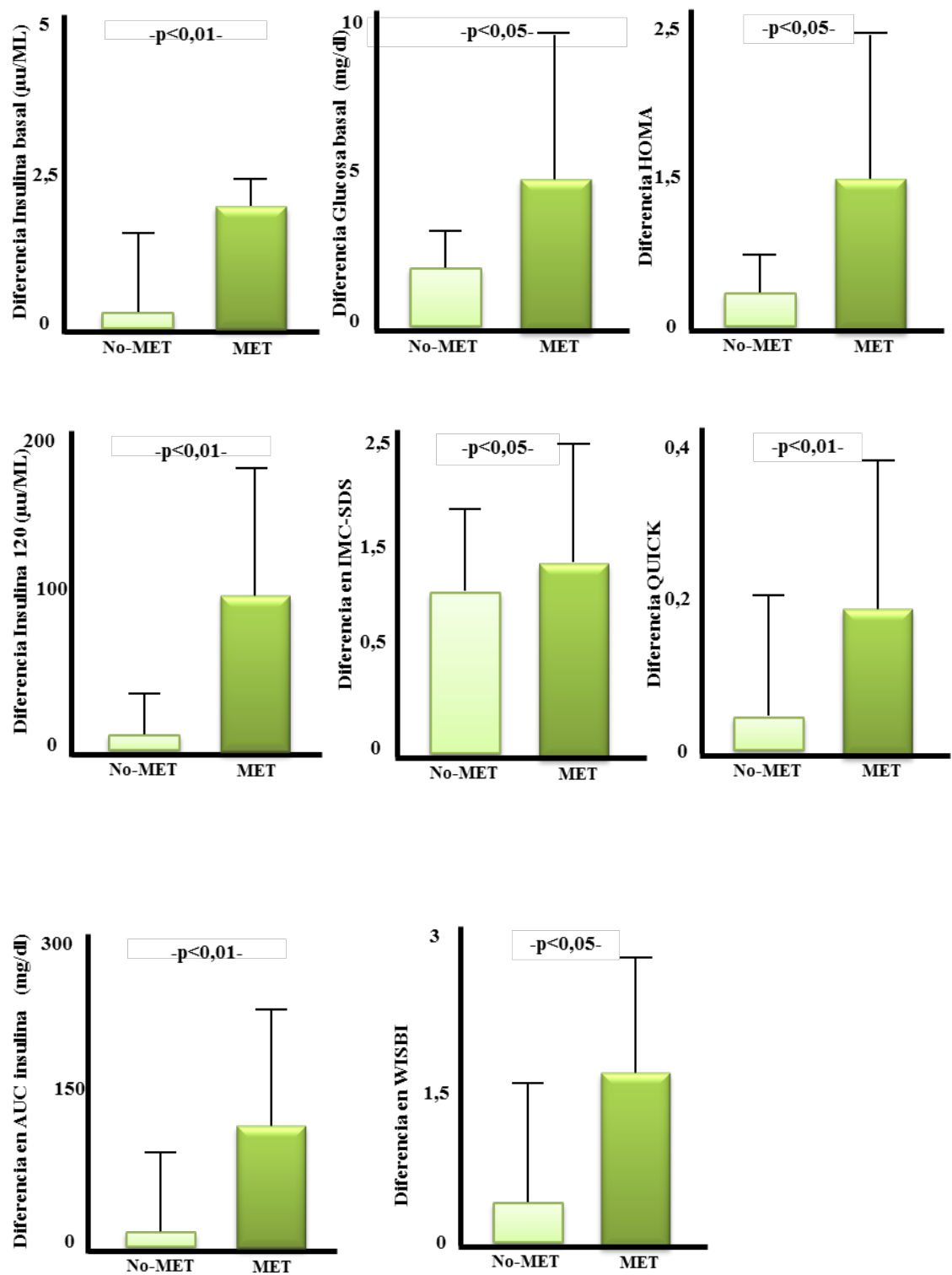
Glucosa 60 (mg/dl)	168,20 ± 28,92	142,29 ± 18,18	p<0,001	161,67 ± 29,86	135,94 ± 31,97	p<0,001
Glucosa 120' (mg/dl)	154,54 ± 14,38	125,34 ± 20,38	p<0,001	151,34 ± 13,31	130,67 ± 28,48	p<0,001
AUC-glucosa	307,42 ± 36,82	260,33 ± 23,37	P<0,001	298,85 ± 35,53	266,08 ± 50,75	p<0,01
HOMA	5,79 ± 5,52	3,22 ± 1,21	p<0,01	3,67 ± 1,98	3,05 ± 2,06	NS
II	2,03 ± 1,21	1,62 ± 1,33	P<0,05	1,61 ± 0,83	1,52 ± 1,00	NS
oDI	0,95 ± 0,04	0,11 ± 0,06	NS	0,12 ± 0,07	0,12 ± 0,09	NS
QUICK	0,30 ± 0,01	0,32 ± 0,1	p<0,001	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,02	NS
WBISI	1,94 ± 0,91	3,82 ± 1,56	p<0,001	2,93 ± 1,61	4,16 ± 1,97	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5,60 ± 1,03	5,88 ± 1,17	p<0,001	5,09 ± 1,05	5,05 ± 0,88	NS
CT (mg/dl)	64,54 ± 33,44	157,03 ± 31,17	NS	58,13 ± 32,76	164,78 ± 40,19	NS
HDL (mg/dl)	42,48 ± 9,60	45,74 ± 11,17	NS	45,77 ± 9,67	52,39 ± 12,69	p<0,05
LDL (mg/dl)	100,21 ± 27,87	94,17 ± 25,78	NS	98,59 ± 32,57	95,51 ± 30,16	NS
VLDL (mg/dl)	20,78 ± 11,62	17,23 ± 8,38	NS	16,98 ± 10,18	13,63 ± 8,74	NS
TG (mg/dl)	106,26 ± 59,56	86,00 ± 41,92	NS	84,98 ± 50,84	82,83 ± 74,43	NS
CT/HDL (mg/dl)	4,01 ± 1,10	3,59 ± 1,05	P<0,001	3,60 ± 1,15	3,24 ± 0,82	P<0,001
LDL/HDL (mg/dl)	2,47 ± 0,86	2,09 ± 1,28	P<0,05	2,25 ± 0,98	1,76 ± 1,96	NS
TG/HDL(mg/dl)	2,68 ± 1,65	2,17 ± 0,86	p<0,05	1,99 ± 1,43	1,87 ± 0,66	NS

D. Comparación intergrupos de la MAGNITUD de los cambios observados

Al comparar entre ambos grupos la magnitud (diferencia entre el valor pre- y post-intervención) del cambio ocasionado por la intervención terapéutica en los parámetros estudiados, se constataban las observaciones evolutivas expuestas en el apartado anterior.

Esto es, amén de una mayor reducción en su IMC-SDS, en comparación con los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento conservador (**No-MET**), aquellos pacientes a los que se les añadió tratamiento con metformina (**MET**) experimentaron una disminución significativamente más intensa de la glucemia e insulinemia en ayunas (y por tanto del índice HOMA), de la insulinemia a los 120 minutos y del AUC-insulina en el TTOG. Como consecuencia de esto, también experimentaron una mejoría significativamente superior a los pacientes sin tratamiento farmacológico en los índices de sensibilidad a insulina, tanto en ayunas (QUICKI) como tras TTOG (WBISI). (**Figura 9**).

Figura 9: Comparación de la magnitud de cambios en ambos grupos



E. Comparación transversal entre los grupos AL AÑO DE SEGUIMIENTO

Tras un año de seguimiento, se mantenía la diferencia significativa en edad entre ambos grupos ya observada en situación basal, a la que se añadía un porcentaje superior de pacientes puberales en el grupo **MET** (**Tabla 12**).

Tabla 12: Comparación de la magnitud de los cambios en los parámetros estudiados entre los grupos **MET** y **No-MET** tras la intervención terapéutica

	MET N = 38	No- MET N= 33	Significación intergrupos
EDAD (media \pm SDS)	13,56 \pm 1,66	11,13 \pm 2,96	p<0,001
ETNIA (%)			
Caucásica	81,6	93,9	NS
Hispana	15,8	6,1	
Negra	2,6		
SEXO (%)			
Femenino	42,1	48,5	NS
Masculino	57,9	51,5	
PUBERTAD (%)			
Prepuberal	28,9	54,5	p <0,05
Puberal	71,7	45,5	
IMC-SDS	3,57 \pm 2,09	3,37 \pm 1,82	NS

CINT-SDS	3,96 ± 2,15	3,70 ± 1,73	NS
Insulina basal (μU/ml)	14,08 ± 5,40	12,68 ± 7,98	NS
Insulina 120' (μU/ml)	82,51 ± 68,60	92,03 ± 61,62	NS
AUC insulina	138,05 ± 75,64	141,94 ± 78,31	NS
Glucosa basal (mg/dl)	93,10 ± 5,71	95,48 ± 10,42	NS
Glucosa 60' (mg/dl)	142,29 ± 18,18	135,94 ± 31,97	NS
Glucemia 120' (mg/dl)	125,34 ± 20,38	130,67 ± 28,48	NS
AUC-glucosa	260,33 ± 23,37	266,08 ± 50,75	NS
HOMA	3,22 ± 1,21	3,05 ± 2,06	NS
II	1,62 ± 1,33	1,52 ± 1,00	NS
oDI	0,11 ± 0,06	0,12 ± 0,09	NS
QUICK	0,32 ± 0,19	0,33 ± 0,02	NS
WBISI	3,82 ± 1,56	4,16 ± 1,97	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5,88 ± 1,17	5,05 ± 0,88	p<0,001
Colesterol (mg/dl)	157,03 ± 30,17	164,78 ± 40,19	NS
HDL (mg/dl)	45,74 ± 11,17	52,39 ± 12,69	p<0,05

LDL (mg/dl)	94,17 ± 25,78	95,51 ± 30,16	NS
VLDL (mg/dl)	17,23 ± 8,38	13,63 ± 8,74	NS
TG (mg/dl)	86,00 ± 41,92	82,83 ± 74,43	NS
CT/HDL	3,59 ± 1,05	3,24 ± 0,82	NS
LDL/HDL	2,17 ± 0,86	1,87 ± 0,66	NS
TG/HDL	2,09 ± 1,28	1,76 ± 1,96	NS

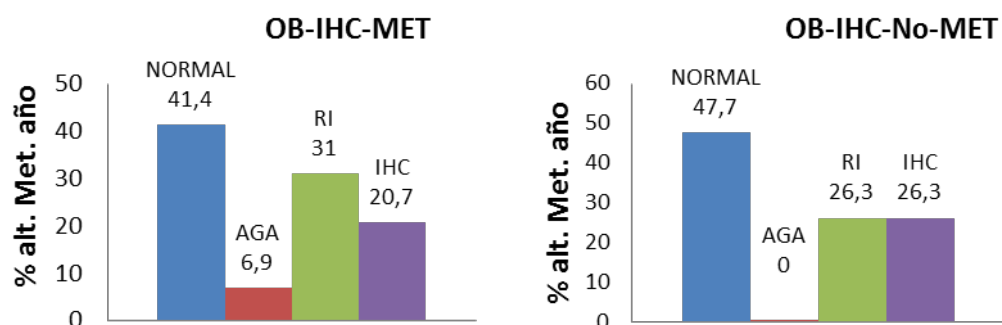
a. IMC

Al año de seguimiento el IMC-SDS (que al inicio del seguimiento era superior en el grupo **MET**) no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos (**No-MET**: 3,37 ± 1,82 SDS vs. **MET**: 3,57 ± 2,09 SDS).

b. Parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono

Tras la intervención se volvieron a evaluar las alteraciones del metabolismo de los HC presentes en los pacientes, de acuerdo con los criterios de la ADA (80), tal y como se había hecho en situación basal. No existían diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes que quedaron sin alteración del metabolismo hidrocarbonado ($X^2 = 0,311$; p NS), ni en el porcentaje de pacientes que resolvieron su IHC ($X^2 = 0,10$; p<NS) (**Figura 10**).

Figura 10: Alteraciones del metabolismo de los HC en ambos grupos tras 12 meses de tratamiento



Los cambios en glucemia e insulinemia observados en el grupo **MET** tras la intervención terapéutica reportados en el apartado anterior, determinaron que, tras 12 meses de seguimiento, se aboliesen las diferencias observadas en situación basal entre ambos grupos (mayores glucemias y RI en el grupo **MET**). Así, al año de tratamiento, a igualdad de IMC-SDS y pese a la mayor edad media y porcentaje de pacientes puberales en el grupo **MET**, ambos grupos mostraban niveles comparables de glucemia e insulinemia (tanto basales como a lo largo del TTOG), como también lo eran los valores de sus índices subrogados estudiados (**Tabla 12**).

c. Parámetros del metabolismo lipídico, ácido úrico y TA

Tras un año de tratamiento, el grupo **MET** (con similar IMC-SDS, pero mayor edad media y porcentaje de pacientes puberales) presentaba niveles significativamente menores de HDL colesterol y superiores de ácido úrico que el grupo **No-MET**. Mientras que los niveles de tensión arterial no presentaron cambios significativos.

VII. DISCUSIÓN

Hemos evaluado comparativamente una cohorte de pacientes obesos con intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) frente a otra cohorte comparable de pacientes obesos sin intolerancia a los hidratos de carbono. Al comparar ambos grupos, los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono presentaban mayor resistencia a la insulina y un perfil diferencial de adipoquinas circulantes, probablemente implicado en la génesis de dicha resistencia insulínica y que sugiere, a igualdad de índice de masa corporal, un mayor grado de adiposidad.

Es menester destacar que los pacientes que conforman las cohortes objeto de este trabajo presentan, en comparación con los incluidos en otros estudios, tanto europeos (201) como norteamericanos (199), un mayor índice de masa corporal estandarizado (IMC-SDS)

En el análisis prospectivo de los pacientes con intolerancia a los hidratos se diferencian dos subgrupos según recibieran o no tratamiento con metformina, junto a las medidas terapéuticas conservadoras. Se observó un efecto beneficioso del tratamiento farmacológico. No obstante, si bien ambos grupos experimentaron una reducción ponderal, ésta fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico (y se correlacionaba con la dosis relativa de metformina por kilogramo de peso corporal); al tiempo que se acompañó de una mejoría más intensa de la alteración preexistente en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Caracterización de la intolerancia a los hidratos de carbono en pacientes obesos

En este estudio se observa que la intolerancia de hidratos de carbono en niños y adolescentes obesos está claramente asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina, y aparentemente influida por una modificación en la secreción de adipocinas. Al mismo tiempo se aprecia que la función de la célula β pancreática todavía se encuentra relativamente conservada, constatándose que un 50 por ciento de niños obesos con glucemia en ayuno normal presentan intolerancia de hidratos de carbono, sugiriendo que la aparición de una alteración de la glucemia en ayunas en los niños obesos es un fenómeno tardío (57). En este estudio retrospectivo, con una primera fase transversal, hemos observado que la disminución de la secreción de adiponectina en niños y adolescentes obesos parece desempeñar un papel relevante en el desarrollo de intolerancia a los hidratos, independientemente del grado de exceso de índice de masa corporal, lo que difiere con lo observado en estudios previos, como el de Sinha y colaboradores (77) en el cual sostienen la necesidad de realizar estudios longitudinales y de larga duración para poder determinar la secuencia de eventos involucrados en la transición del estado euglucémico a la intolerancia de hidratos de carbono.

En la primer parte de este trabajo comparamos un grupo de niños obesos con intolerancia de hidratos de carbono (OB-IHC), frente a un grupo de niños obesos sin ninguna alteración del metabolismo hidrocarbonado (OB-Control) pareado en IMC-SDS, sexo, etnia y estadio puberal. Hemos estudiado una población de niños con un grado de obesidad elevado (IMC $> +4$ SDS), siendo superior a lo descrito en la literatura (77), si bien la mayoría de los estudios han utilizado el índice de masa corporal absoluto, siendo pocos (201) los que especifican las desviaciones estándar.

De manera similar encontramos diferencias en relación al estadio puberal, siendo nuestro estudio el único en el cual prevalecen los pacientes prepuberales frente a los predominantes en la literatura, conformados mayoritariamente por cohortes de adolescentes (197, 201, 207). Esta diferencia es relevante a la hora de evaluar los indicadores indirectos de resistencia a la insulina. De forma interesante y a pesar del conocido incremento de la resistencia a la acción de la insulina asociado a la pubertad (208), los

niveles de insulinemia y estimadores indirectos de RI eran superiores en nuestra cohorte a los comunicados en estos estudios.

Otro factor diferencial entre estudios deriva de la raza de los pacientes analizados. En efecto, nuestra cohorte estaba conformada predominantemente por pacientes de etnia caucásica, siendo una minoría los de etnia hispana y negra. Esta distribución étnica de la cohorte es similar a la reportada en estudios europeos (77), a diferencia de la mayor parte de estudios norteamericanos (199), en los que predominan las etnias negra e hispana, en las que cabría esperar mayores niveles de resistencia a la insulina.

La intolerancia de hidratos de carbono, definida como una situación de riesgo de diabetes según la ADA (80) se acompañó en nuestros pacientes de niveles de glucemia e insulinemia elevados a través de toda la curva del test de tolerancia oral a la glucosa. A su vez, en comparación con el grupo OB-control, presentaban mayor índice HOMA, mayor área bajo la curva para la glucemia e insulina, índice insulínogénico y menores índices WBISI, oDI y QUICK, como ha sido ampliamente descrito en otros estudios (77). Estos hallazgos sugieren que en el periodo infanto-juvenil la resistencia a la insulina es quizás el factor más determinante de los niveles de glucemia a los 120' del test de tolerancia oral a la glucosa.

Hemos comparado nuestros resultados con distintos trabajos en los cuales hemos encontrado resultados similares. El grupo de pacientes con intolerancia a los hidratos presentaba valores de insulina basal mayores y, consecuentemente, elevado índice HOMA. Uno de los primeros trabajos en comparar OB-IHC frente a OB-Controles fue el estudio de Sinha y colaboradores (77) en el cual demostraron que los pacientes obesos con IHC mostraban valores mayores de insulina basal y del índice HOMA que los OB-Controles. Sin embargo, en contraposición a nuestros hallazgos, tanto el grupo OB-IHC como el OB-Control presentaban un índice insulínogénico similar pudiendo radicar esta diferencia en el mayor porcentaje de pacientes puberales incluidos en el estudio referenciado y en una eventual preservación del potencial insulínogénico de los pacientes de nuestra cohorte, por su menor edad.

En relación a los elevados niveles en la glucemia, tanto basal como tras 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa, encontramos resultados similares en la mayoría de los estudios (191, 192, 199, 201), excepción hecha del trabajo de Weiss y colaboradores

(130) quienes no demostraron diferencias significativas entre grupos en la glucemia basal. Esto podría ser debido a la diferencia en la gravedad de la obesidad de los pacientes estudiados, si bien comparaban pacientes obesos con y sin intolerancia a los hidratos de carbono, el IMC-SDS era significativamente inferior al de nuestra población (+2,43 IMC-SDS en pacientes con IHC y +2,42 IMC-SDS en los pacientes sin IHC frente a +4,50 y +4,02, respectivamente, en nuestro estudio).

Como mencionamos previamente, nuestros pacientes con intolerancia a los hidratos presentaron resistencia a la insulina estimada por medio de distintos índices. Así, los elevados valores observados de las áreas bajo la curva de insulina y glucosa en el test de tolerancia oral a la glucosa concuerdan con lo publicado en distintos trabajos (209-211) aunque con una mayor intensidad. Esto podría estar relacionado con el elevado IMC-SDS de la población estudiada, como ha sido demostrado en los trabajos realizados mediante *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico e hiperglucémico (212). Asimismo, la disminución observada tanto en el índice WBISI como el índice oDI en nuestros pacientes OB-IHC, coincide con los resultados observados en los estudios de Cali y colaboradores (213), como también en el estudio de Giannini y colaboradores (211), donde demuestran que los pacientes obesos que progresan a intolerancia a los hidratos de carbono manifiestan defectos primarios en la función de la célula β . Todo ello sugiere las ventajas potenciales de los índices derivados del test de tolerancia oral a la glucosa frente a los derivados de la muestra en ayunas para su detección precoz en niños y adolescentes.

También hemos observado una prevalencia significativamente superior de pacientes con glucemia > 155 tras la primera hora del test de tolerancia oral a la glucosa en el grupo OB-IHC que en el grupo OB-Control. Este índice, postulado como predictor de la disfunción de la célula β , concuerda con recientes estudios (199) en donde pacientes con glucemia en ayuno normal y glucemia > 155 mg/dl tras la primer hora del test de tolerancia oral a la glucosa eran más resistentes a la insulina (203), tenían peor perfil lipídico y mayores factores de riesgo para desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono. Junto a ello, nuestros pacientes pertenecientes al grupo OB-IHC tenían valores más elevados en la HbA1c.

En relación a las adipoquinas estudiadas en el presente estudio, comprobamos que los niños obesos con intolerancia a los hidratos, hiperinsulinémicos, mostraban ma-

yores niveles de leptina, y menores niveles de su receptor (sOB-R) frente al grupo OB-Control. Esto podría ser reflejo, dada la estrecha relación fisiopatológica entre la insulina y la leptina, del efecto estimulador que puede ejercer la hiperinsulinemia prolongada sobre la secreción de leptina (214).

No obstante lo anterior, es quizás más reseñable que, a igualdad de IMC-SDS entre los dos grupos de pacientes estudiados y adoleciendo de una medida directa del contenido de grasa corporal, la existencia de niveles superiores de leptina e inferiores de sOB-R en el grupo OB-IHC orientan hacia la presencia en estos pacientes, respecto a los OB-Controles, de un mayor grado de adiposidad, por ser éstos sus marcadores subrogados (57). La hipertrofia de adipocitos subyacente a la elevación de los valores de leptina favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina, lo cual podría ser un reflejo de la alteración en el perfil secretor (215).

El hecho de encontrar aumentado el cociente leptina/sOB-R en los pacientes OB-IHC con respecto a los niños OB-Control y que, a su vez, éste mostrase correlación con el índice HOMA y la insulinemia basal, apoya la teoría de que el aumento del cociente leptina/sOB-R en niños obesos con intolerancia a los hidratos de carbono puede contribuir al desarrollo de la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y, presumiblemente, al desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono (216). Nuestros resultados concuerdan con los de Catli y colaboradores (216), quienes observaron que los niños obesos con resistencia a la insulina tenían mayor cociente leptina/sOB-R frente a niños obesos sin resistencia a la insulina.

Por consiguiente y, de acuerdo con la información existente en la literatura, estos hallazgos sugieren que el cociente leptina/sOB-R podría ser un parámetro más preciso que el análisis aislado de sus componentes para evaluar de forma más apropiada la resistencia a la leptina en niños obesos (57, 208, 216).

Al mismo tiempo, los niveles reducidos de T-ADP y HMW-ADP observados en el grupo OB-IHC refuerzan la hipótesis de una eventual distorsión en el perfil de secreción de adipoquinas en el grupo OB-IHC. Más aún, debido al efecto sensibilizante a la acción de la insulina de la adiponectina (217), este hallazgo sugiere una eventual función de esta hipoadiponectinemia en la mayor predisposición de los pacientes de este grupo para el desarrollo de su IHC.

Esta posible implicación de la hipoadiponectinemia en el desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono en este grupo de pacientes obesos se ve reforzada por la correlación negativa existente entre los niveles de HMW-ADP con la insulinemia a los 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa exclusivamente en pacientes del grupo OB-IHC y no en los OB-Control.

El cociente leptina/adiponectina (L/A) ha sido propuesto como un indicador de resistencia a la insulina (208, 218), lo cual concuerda con nuestros resultados, donde el cociente L/A fue mayor en el grupo OB-IHC que en el grupo OB-Control. Encontramos que el cociente L/A y los niveles séricos de insulina tanto basal como tras 120 minutos del test de tolerancia oral a la glucosa se correlacionaban en el grupo de pacientes OB-IHC pero no en el grupo OB-Control, de forma análoga a lo que ocurría con el índice HOMA. Estos hallazgos son superponibles a los publicados en el trabajo de Zaletel y colaboradores (219) en donde estudiaron a 70 pacientes con DM2 encontrando una importante asociación entre el índice L/A y los marcadores de resistencia a la insulina derivados del Clamp, los cuales eran mayores que los índices HOMA, QUICK e independiente del IMC.

En lo referente a los resultados observados en nuestro trabajo sobre los parámetros del metabolismo lipídico, observamos valores similares de HDL y LDL entre ambos grupos, como se ha publicado en varios trabajos previos (130, 209); sin embargo, sí hemos observado mayores niveles de triglicéridos y de VLDL, en el grupo de pacientes OB-IHC, lo cual sería esperable debido a su estrecha relación con la resistencia a la acción de la insulina (130, 209) y a la hiperinsulinemia observada en los pacientes OB-IHC frente a los OB-Control.

Estas alteraciones en el metabolismo lipídico, a menudo, preceden a la DM2 indicando que este tipo de alteración del perfil lipídico contribuye al desarrollo de la disfunción de las células β . De hecho, se ha comunicado que en los sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono, la hipertrigliceridemia se presenta como un predictor a la progresión de DM2 (220), produciendo apoptosis de las células β mediante el aumento de los niveles de ceramida y el óxido nítrico (221, 222). La hipertrigliceridemia observada en los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono en nuestro trabajo, al igual que el mayor cociente TG/HDL, ha sido respaldada por otros estudios (221, 222) que encontraron resultados similares. En efecto, incluso

algunos lo han propuesto como factor de riesgo independiente del desarrollo de DM2 (223). A su vez, estudios recientes, han propuesto a los triglicéridos como herramienta diagnóstica como alternativa al test de sobrecarga oral a la glucosa (84).

La correlación inversa de los niveles de adiponectina respecto a los de triglicéridos y VLDL en el conjunto de los pacientes obesos estudiados sugiere una eventual influencia de la adiponectinemia sobre el perfil lipídico mediante la modulación de la resistencia insulínica, como ha sido descripto previamente (224).

Al analizar el efecto que tiene la pubertad sobre la resistencia a la insulina, establecimos una comparación entre grupos OB-IHC y OB-control, de forma diferenciada en pacientes prepuberales y puberales. Nuestros resultados sugieren que ambos grupos etarios presentan características similares a las halladas en la cohorte general.

Asimismo, en el grupo de pacientes OB-IHC prepuberal, observamos menores niveles de T-ADP y HMW-ADP y mayores de VLDL, triglicéridos, leptina y, en consecuencia, mayor cociente leptina/sOB-R y L/A.

Si bien en el grupo de pacientes puberales observamos las mismas tendencias a las halladas en la cohorte general en los parámetros del perfil lipídico y en los niveles de adipoquinas circulantes, no se alcanzó significación estadística. Este hecho puede explicarse, al menos en parte, por el menor número de sujetos en este rango etario y por las diferencias en los niveles de adipoquinas circulantes determinadas por la acción de los esteroides sexuales en el curso de la pubertad (29).

De manera esperada los pacientes prepuberales presentaban sOB-R más elevados que los pacientes puberales, mientras que estos últimos presentaban mayor ácido úrico, ambos hallazgos esperables en relación con sus respectivas edades.

En resumen, analizados estos datos en conjunto, en esta comparativa transversal, podemos afirmar que los niños obesos con intolerancia a los hidratos de carbono presentan una alteración del patrón de secreción de adipoquinas que puede subyacer, al menos en parte, a la predisposición al desarrollo precoz de esta alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Así, ya que la adiponectina al igual que los cocientes leptina/sOB-R y L/A, se correlacionaron con la insulinemia basal y tras 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa, al igual que con el índice HOMA, podríamos afirmar que los

niveles aumentados del cociente leptina/sOB-R, junto a bajos niveles de adiponectina total, al igual que la adiponectina de alto peso molecular, se encuentran implicados en el desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono, ya desde periodo prepuberal como había sido previamente sugerido (225). Asimismo, la ausencia de diferencias en el índice de masa corporal entre los dos grupos estudiados sugiere que el IMC, de forma aislada, no es un buen predictor del riesgo de desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono en niños y adolescentes.

Evolución prospectiva de los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono

Como se ha indicado previamente, existe escasa información referente al empleo de metformina en el tratamiento de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono (191-199, 201-203). La mayoría de los estudios comparan una cohorte de pacientes con tratamiento farmacológico frente a un grupo placebo. Nuestro trabajo se caracteriza, y a su vez se diferencia, de los trabajos mencionados porque analizamos una cohorte de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono. Dichos pacientes se diferenciaban en haber recibido tratamiento farmacológico con metformina (MET) o no (No-MET), añadido al tratamiento conservador durante doce meses.

Varios estudios han evaluado la efectividad de la metformina en pacientes obesos, pero sólo hemos comparado nuestros resultados con los de aquellos estudios en los cuales la población analizada incluía a pacientes con alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado en situación basal frente a un grupo placebo.

En nuestra cohorte de pacientes obesos no había diferencias en cuanto a la etnia, sexo, ni en el índice de masa corporal entre ambos subgrupos. El grupo MET presentaba en situación basal mayores niveles de insulina en ayuno y a lo largo de toda la curva, al igual que los índices de resistencia a la insulina. En este sentido podríamos decir que el estudio que más se asemeja al nuestro es el trabajo de Kendall y colaboradores (201) en cuanto a los criterios de inclusión, ya que presentaba similares características auxológicas, a pesar de que incluían a pacientes con resistencia a la insulina sin intolerancia a los hidratos de carbono y un índice de masa corporal (SDS) similar pero inferior al de los pacientes en nuestro estudio.

Los valores de corte utilizado para definir hiperinsulinemia en situación basal eran similares a los nuestros, pero diferentes a las 2 horas del test de sobrecarga oral a la glucosa. Nuestros pacientes tenían valores de insulina en ayuno $\geq 15 \mu\text{U/mL}$, al igual los pacientes de los trabajos de Freemark y colaboradores (191), Evia-Viscarra y colaboradores (200) y Yanovski y colaboradores (199), mientras otros utilizaron valores de insulinemia en ayunas $\geq 25 \mu\text{U/mL}$ (195). El resto de los trabajos indicaron hiperinsulinemia sin definir un valor de corte (193, 194, 198). En relación al valor de corte a los 120 minutos del test de sobrecarga oral a la glucosa, utilizamos valores $\geq 75 \mu\text{U/mL}$, como ya

se ha descrito previamente en otro apartado, mientras que en el trabajo de Kendall y colaboradores (201) han utilizado valores $\geq 98 \mu\text{U/mL}$, siendo el único trabajo encontrado en la literatura pediátrica publicada que analizara este parámetro.

A diferencia de nuestro estudio, varios trabajos utilizaron el índice HOMA para definir hiperinsulinemia, como Clarson y colaboradores (196) y Wiegand y colaboradores (197) quienes emplearon un valor de corte mayor a 3 para definir hiperinsulinemia, mientras que Srinivasan y colaboradores (192) utilizaron 4,5 como valor de corte. Encontramos gran variabilidad en cuanto a los índices de resistencia a la insulina empleados. De los once estudios mencionados, el índice HOMA ha sido el más utilizado. Nuestros pacientes pertenecientes al grupo MET presentaban un índice HOMA superior al del grupo No-MET. Al compararlos, solo tres estudios han mostrado diferencias significativas entre los pacientes con tratamiento farmacológico y los del grupo placebo (191, 193, 194) en cuanto a disminución del índice HOMA. Lo cual podría ser explicado por la diferente etnia y estadio puberal de la población analizada (119, 191, 194, 195, 201). Paralelamente, el índice QUICK fue otros de los índices más utilizados en la mayoría de los trabajos (191, 193, 194, 196-201). Nosotros encontramos diferencias significativas entre el grupo No-MET y el grupo MET en el índice QUICK, siendo este último el que tenía valores más disminuidos, lo cual concuerda con los trabajos de Freemark y colaboradores (191).

Es importante resaltar que la mayoría de los estudios mencionados han definido obesidad cuando el IMC superaba el percentil 95 para edad y sexo, siendo el estudio de Wiegand y colaboradores (197), que utilizó el $\text{IMC} > \text{percentil } 97$, sin reportar si era adaptado para edad y sexo, similar al trabajo de Fu y colaboradores (193) donde utilizaron el mismo percentil para edad y sexo, como el trabajo de Clarson y colaboradores (196) quienes emplearon el $\text{IMC} > \text{al percentil } 95$ sin especificar si era ajustado para edad y sexo. Por último el trabajo de Kendall y colaboradores (201) fue el único en utilizar para la definición de obesidad cuando el IMC superaba al percentil 98 sin especificar si era ajustado para edad y sexo. Esta diversidad en las referencias poblacionales de índice de masa corporal y puntos de corte, es el reflejo de la falta de unificación en los criterios para la definición de obesidad en la infancia y adolescencia.

En relación a los cambios observados como consecuencia de la intervención terapéutica tras un año de seguimiento, hemos observado que todos los pacientes, inde-

pendientemente de la presencia o no de intervención farmacológica, mostraron una mejoría del IMC-SDS. Ambos grupos presentaron una pérdida ponderal significativa, siendo el grupo de pacientes con metformina el que presentó un porcentaje de pacientes significativamente superior con una reducción de IMC superior a 1 SDS. Asimismo, la reducción ponderal media del grupo MET (-1,23 IMC-SDS) es la mayor comunicada en estudios con metformina en pediatría hasta la fecha.

El otro estudio que ha conseguido una reducción ponderal elevada fue el de Atabek y colaboradores (194), en el cual se observó una reducción del IMC crudo (kg/m^2) de $-1,8 \text{ kg/m}^2$ frente al grupo control que presentó un aumento de IMC de $+0,65 \text{ kg/m}^2$, siendo un estudio de seis meses de duración con una dosis de 1.000 mg/día. En contraste con nuestro trabajo, no solo presentó una menor duración, sino que también el IMC (kg/m^2) promedio basal era de 28. El resto de los estudios (191-193, 196, 198-201) de seis meses de duración presentaron una reducción promedio del IMC (kg/m^2) de kg/m^2 . Hubo dos estudios que no han presentado mejorías significativas en el IMC (kg/m^2) en el grupo de pacientes tratados con metformina. Uno de ellos fue el de Love-Osborne y colaboradores (195) en donde los pacientes con metformina presentaron una reducción del IMC (kg/m^2) de $-0,16$, a pesar de haber recibido la misma dosis que nuestros pacientes. Una de las causas podría deberse a etnia analizada, la cual estaba compuesta por un 58% de raza hispana y un 23% de raza negra, lo cual explicaría la hiperinsulinemia, a diferencia del nuestro, en donde la población de raza hispana era un 14% y la población de raza negra era un 2%. Asimismo, la población era predominantemente puberal con una edad media de 15,7 años, otra diferencia con nuestra población, ya que el 63,4% de nuestros pacientes eran predominantemente prepuberales.

Esta diferencia podría ser atribuida a la resistencia insulínica fisiológica en este periodo de edad, como ha sido comunicado previamente (133, 226). Esta observación concuerda con los hallazgos encontrados en el estudio de Wiegand y colaboradores (197) en el que no se hallaron diferencias significativas en el IMC (kg/m^2) entre los pacientes que recibieron tratamiento frente a los que no recibieron. Una de las causas podría deberse a la menor dosis empleada (1.000 mg/día) a diferencia de nuestros pacientes quienes recibieron mayor dosis (1.700 mg/día).

Otra de las diferencias encontradas en estos trabajos está en relación con la duración del tratamiento en los estudios con metformina en pediatría. Hemos visto que va-

riaban desde tres, seis y doce meses. Nuestro estudio y el de Wilson y colaboradores (198) fueron los únicos que han durado doce meses. Por el contrario, la mayoría de los trabajos han tenido una duración de seis meses (191, 192, 194-197, 199, 201) a excepción de los trabajos de Evia-Viscarra y colaboradores (200) y Fu y colaboradores (193) que han tenido una duración de tres meses.

Es importante resaltar el hecho que en los últimos años se ha empleado la metformina en diversos estudios. Particularmente, en edades pediátricas y en niños afectos de obesidad, sin especificarse la existencia de comorbilidades metabólicas. Si bien no han sido incluidos en nuestra comparación son destacables los resultados que han obtenido. En efecto, en el trabajo de Mauras y colaboradores (119) se evaluó la eficacia de la metformina en la reducción ponderal en pacientes obesos con glucemia basal normal y sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado durante seis meses. Describiendo que el grupo de pacientes con metformina con una dosis que variaba de 1.000 a 2.000 mg/día presentaba una reducción ponderal del IMC (kg/m^2) de -2,4 frente al grupo control (-1,1 kg/m^2). Burgert y colaboradores (227) estudiaron durante cuatro meses pacientes con glucemia normal basal, con dosis similar a la nuestra. Estos autores hallaron una reducción ponderal del IMC (kg/m^2) de -0,9 (menor a la observada en el trabajo de Mauras y cols), y, además, el grupo control presentó un aumento del IMC (kg/m^2) de +1,1.

A pesar de que nuestro trabajo evaluaba a pacientes únicamente con intolerancia a los hidratos de carbono, con o sin tratamiento farmacológico, cabe mencionar el trabajo de Klein y colaboradores (228). En efecto, estos autores evaluaron la efectividad de la metformina en aquellos niños que habían aumentado 10% del peso corporal durante un año bajo tratamiento farmacológico con antipsicóticos, encontrando que los que recibieron tratamiento con metformina mantenían el peso y mejoraban los índices de resistencia a la insulina, mientras que los que no recibieron metformina aumentaron de peso (0,31 kilos por semana). Otro estudio interesante es el de Lustig y colaboradores (229) en el que se evalúan niños obesos con resistencia a la insulina con metformina y otro grupo de mismas características pero afectos de obesidad hipotalámica con tratamiento farmacológico con octreótido. Estos autores muestran que los pacientes que recibieron metformina presentaron una reducción ponderal del IMC-SDS de -0,23 (pacientes blancos), sin detectar diferencias significativas en los pacientes negros. Junto a ello, los que

recibieron octreótido presentaron la misma reducción que los pacientes blancos que recibieron metformina.

En relación a la dosis de metformina, nuestros pacientes recibieron 850 mg 2 veces al día, introduciéndose de forma gradual, al, objeto de evitar posibles molestias gastrointestinales. Encontramos escasos trabajos (195, 196, 201) que hayan empleado dosis similares a las nuestras. Otros estudios utilizaron dosis que variaban de 1.500 a 1.700 mg/día, mientras que la mayoría (191, 193, 194, 197, 198, 200) han utilizado 1.000 mg/día dividido en 2 tomas de 500 mg, siendo la minoría de los estudios los que han utilizado 2.000 mg/día (192, 199). Estas diferencias observadas en cuanto a la dosis empleada reflejan la falta de indicaciones referentes a su dosificación en función de la edad, peso o alteración metabólica presente durante la etapa infanto-juvenil, pues se emplean dosis utilizadas en población adulta.

Es importante destacar la correlación significativa objetivada entre la dosis de metformina por kilo de peso y la magnitud de la reducción ponderal alcanzada; es decir, a mayor dosis mayor pérdida ponderal, la cual no ha sido publicada previamente, así como el amplio rango etario de los pacientes estudiados, que establece grandes oscilaciones en la dosis relativa al peso. Esto indica la necesidad de que se establezcan mejores estudios de farmacocinética para la adecuación de la posología del fármaco.

Respecto a los cambios en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado tras la intervención, hemos observado que ambos grupos experimentaron mejoría en los mismos. El grupo MET presentó mayor descenso de los niveles de insulina tanto en ayuno como a los 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa, así como los valores de glucemia tanto basal, como a los 60' y 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa. Asimismo, hemos observado una mejoría en los marcadores de resistencia a la insulina en ambos grupos, pero solo el grupo con metformina presentó cambios estadísticamente significativos en los índices derivados de la glucemia e insulinemia lo cual concuerda con la mayoría de los estudios publicados (191, 194, 197, 199). En contraposición, el trabajo de Love-Osborne y colaboradores (195) postuló que el tratamiento con metformina no producía mejoría en los índices de resistencia/sensibilidad insulínica, probablemente, debido a la ausencia de cambios en el IMC.

La ausencia de diferencias en los parámetros de resistencia a la insulina en presencia de cambios significativos del IMC se ha observado en algunos trabajos (196, 198). En un intento de comparar el efecto de la metformina frente al tratamiento convencional sobre la primera fase de secreción de la insulina nuestros pacientes con tratamiento presentaron disminución del índice insulinogénico, como ha sido descrito en otro apartado. No hemos encontrado ningún estudio que haya empleado el mismo índice. Pese a ello, no hemos encontrado diferencias en índice de disposición oral a la glucemia entre ambos grupos, al igual que el trabajo de Srinivasan y colaboradores (191, 192).

Con respecto al área bajo la curva de insulina, encontramos que solo el trabajo de Atabek y colaboradores (194) presentó resultados similares a los nuestros en donde los pacientes que habían recibido tratamiento farmacológico mostraban disminución de los niveles del área debajo de la curva para la insulina. En contraposición Wilson y colaboradores (198), no muestran diferencias entre ambos grupos, lo cual podría ser explicado, al menos en parte, por el menor descenso del IMC.

Hemos observado ausencia de cambios significativos en los parámetros mencionados a los seis meses en el trabajo de Kendall y colaboradores (201). En este estudio no solo evaluaron a los pacientes a los seis meses, sino que también fueron analizados a los tres meses de tratamiento, período en el cual han observado mejorías en los índices de resistencia a la insulina, como así, mayor pérdida ponderal, dichos cambios se vieron abolidos a los seis meses. Los autores sugieren que estas diferencias son debidas al menor número de participantes, cambios en la adherencia al tratamiento o la falta de efectividad de la metformina. Lo cual difiere a lo publicado por otros autores en donde han reportado mejorías en el IMC asociado a la mejoría en la insulinemia (192), o al índice HOMA (193), o al metabolismo lipídico (196).

En relación al metabolismo lipídico, ambos grupos eran comparables en situación basal y tras el tratamiento. No hubo cambios significativos entre los mismos tras el tratamiento con metformina, salvo el incremento de los niveles de HDL en el grupo No-MET. Estos hallazgos concuerdan, parcialmente, con el estudio de Freemark y colaboradores (191). Tras estudiar durante 6 meses a un grupo de 29 pacientes con resistencia a la insulina con una dosis diaria de metformina de 1.000 mg, obtuvieron resultados inconsistentes. Paralelamente, encontramos discrepancias en estudios realizados en

adultos con DM2. En efecto, en ellos, demostraron que el tratamiento con metformina mejoraba el perfil lipídico reduciendo el colesterol total, LDL y los triglicéridos, sin modificaciones en los valores de HDL (230), similar a nuestros resultados. Por otro lado, en otro estudio en población adulta, no observaron cambios en el metabolismo lipídico (231). Esta diversidad encontrada tanto en niños como en adultos podría deberse a condiciones pre-existentes de los pacientes y también al número de pacientes que conformen la muestra analizada.

Al comparar la magnitud de los cambios pre y post-intervención entre cada grupo, hemos observado que el grupo MET ha presentado mayor reducción de la insulina en ayunas. Esta disminución ha sido reportada por los trabajos de Freemark y colaboradores (191), pero en menor medida que la nuestra. Los cambios observados en el grupo MET en los niveles de insulina a los 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa no han sido descritos por otros autores que han analizado este parámetro (201).. Posiblemente estas diferencias estén relacionadas no solo con la pérdida ponderal, sino, también con el tratamiento farmacológico. Como era de esperar, en el grupo MET encontramos disminución del AUC para la insulina. Llamativamente se aprecia que un único estudio (194) ha demostrado cambios significativos en el AUC para la insulina, similares a los nuestros. A pesar de haber empleado menor dosis (1.000 mg/día) que en nuestros pacientes, los descensos de insulina y glucemia observados en nuestro grupo MET, pueden compararse con los resultados publicados por Yanovski y colaboradores (199) siendo similares, aunque en menor medida. De manera contraria, el trabajo de Wiegand y colaboradores (197) presentó solamente cambios en la insulina basal y en el índice WBISI.

Al analizar las características de ambos grupos tras 1 año de seguimiento de forma transversal encontramos que el IMC del grupo MET se había equiparado al No-MET, presentando igualdad en el IMC-SDS. Lo que se vio asociado a la abolición de las diferencias encontradas en situación basal de la insulina en ayuno y tras 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa, encontrándose, además, abolidas las diferencias en los índices de resistencia a la insulina basales (HOMA y QUICK) y los índices derivados de los 120' del test de sobrecarga oral a la glucosa (AUC para la insulina y el índice WBISI). La reducción del índice HOMA asociada al descenso de la insulinemia, en ausencia de cambios en la glucemia en ayuno tras la reducción ponderal refuerza la necesidad de

la evaluación de la insulinemia en ayuno del niño obeso con intolerancia a los hidratos de carbono.

Al intentar comparar los cambios en el metabolismo hidrocarbonado en ambos grupos tras doce meses de tratamiento, no hemos encontrado datos referentes a la resolución o no de la intolerancia a los hidratos de carbono en los estudios analizados. Se volvieron a evaluar los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, tal y como se había hecho en situación basal y observamos ausencia de diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que quedaron sin alteración del metabolismo hidrocarbonado entre los grupos MET y No-MET, al igual que en el porcentaje de pacientes que resolvieron la intolerancia a los hidratos de carbono en cada grupo.

Hemos observado, como era de esperar, que la diferencia de edad encontrada en situación basal se mantenía, apreciando, asimismo, un mayor porcentaje de pacientes puberales en el grupo MET a los 12 meses de tratamiento. Este hecho puede explicarse por la mayor tasa de abandono de pacientes pertenecientes al grupo No-MET, ya que el grupo MET presentó una tasa de abandono del 7,3% (3 pacientes) frente al grupo No-MET que presentó una tasa de abandono superior (30%, 14 pacientes). Curiosamente la mayor tasa de abandono en el grupo No-MET y la presencia de una reducción ponderal significativa (aunque de menor intensidad) tras un año de seguimiento podría estar indicando la autoexclusión de los pacientes malos cumplidores resultando en una “selección positiva” de este grupo, lo que resalta aún más el valor añadido de los resultados observados comparativamente por la adición de metformina al tratamiento del grupo MET. La tasa de abandono que nosotros hemos descrito de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico fue menor a la de la mayoría de los trabajos que hemos mencionado. Así, en el trabajo de Kendall y colaboradores (201), que ha estudiado una población similar a la nuestra, se muestra una tasa de abandono del grupo con tratamiento farmacológico del 26% y, del grupo control, del 27%.

Efectos Secundarios

Únicamente un paciente abandonó el tratamiento debido a molestias gastrointestinales, a pesar de su introducción gradual. Se ha descrito la presencia de efectos gastrointestinales como náusea, diarrea y molestias abdominales (191, 193-198, 227). En una revisión sistemática reciente del uso de metformina en Pediatría, se concluye afirmando que el empleo de metformina es bien tolerado, refiriendo que la discontinuación es debida a los efectos secundarios en 1,6% en los pacientes con metformina y en 17,1% en los controles (166). Discrepando con otro estudio en donde el uso de metformina producía efectos profusos gastrointestinales (199), y que tras la suspensión de 1 mes se veían abolidos, disminuyendo la tasa de abandono.

Limitaciones del estudio

A pesar de que este estudio analiza un periodo más prolongado que el comunicado en trabajos previos (1 año), hubo una serie de limitaciones en nuestro estudio.

En efecto, siendo un estudio retrospectivo, la tasa de abandono fue muy superior en el grupo de pacientes no sometido a tratamiento farmacológico. Asimismo, la ausencia de muestras preservadas de suero para determinación de adipoquinas al año de seguimiento, no nos ha permitido establecer comparaciones de los niveles séricos de adipoquinas tras un año de tratamiento como algunos trabajos en los que, al finalizar el seguimiento, se han estudiado las adipoquinas y sus respectivos cocientes (191, 193, 196, 200, 201).

En resumen, nuestro estudio demuestra que el tratamiento con metformina en niños y adolescentes afectos de obesidad acompañada de resistencia a insulina e intolerancia los hidratos de carbono, es clínicamente efectivo, seguro y bien tolerado. La adición de dicho tratamiento se asocia a una reducción ponderal más intensa que la obtenida mediante el tratamiento conservador, así como mejoría en los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, demostrado por la abolición de las diferencias encontradas entre ambos grupos en situación basal.

VIII. CONCLUSIONES

1. La disminución de la secreción de adiponectina en niños y adolescentes obesos parece desempeñar un papel relevante en el desarrollo de intolerancia a los hidratos, independientemente del grado de exceso de índice de masa corporal.
3. La adición de metformina al tratamiento conservador en pacientes obesos con resistencia periférica a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono puede favorecer una reducción ponderal significativamente superior a la de aquel, correlacionada con la dosis relativa del fármaco por kg de peso.
4. La adición de metformina al tratamiento conservador en pacientes obesos con resistencia periférica a la acción de la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono ejerce un efecto beneficioso en la mejora de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado derivado de una mejoría de la sensibilidad a insulina.
5. El tratamiento con metformina en niños y adolescentes afectados de obesidad con intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia periférica a la acción de la insulina es seguro y bien tolerado.
6. La adición de metformina al tratamiento conservador en niños y adolescentes obesos con intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia periférica a la acción de la insulina parece determinar una mayor adherencia al seguimiento clínico y proporcionar un estímulo inicial para el establecimiento de hábitos de vida saludables.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Lifshitz F. Obesity in children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2008, 1:53-60.
2. Weigley ES. Adolphe Quetelet. Am J Clin Nutr 2000, 71:853.
3. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation, vol. 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
4. Misra A. Revisions of cutoffs of body mass index to define overweight and obesity are needed for the Asian-ethnic groups. Int J Obes Relat Metab Disord 2003, 27:1294-1296.
5. Low S, Chin MC, Ma S, Heng D, Deurenberg-Yap M. Rationale for redefining obesity in Asians. Ann Acad Med Singapore 2009, 38:66-69.
6. Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN *et al.* Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. Int J Obes (Lond) 2005, 29:1-8.
7. de Onis M, Blossner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications. Int J Epidemiol 2003, 32:518-526.
8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000, 320:1240-1243.
9. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. Am J Clin Nutr 1999, 70:173S-175S.
10. National Health Center for Health Statistics. In: *Health, United States, 2006: With Chartbook on Trends in the Health of Americans*. Hyattsville (MD); 2006: 482.
11. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schioth HB *et al.* Associations between severity of obesity in childhood and adolescence,

- obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2011, 35:46-52.
12. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010, 375:1737-1748.
 13. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003, 4:195-200.
 14. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006, 1:11-25.
 15. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007, 29:1-5.
 16. Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes* 2006, 1:26-32.
 17. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJ, De Bourdeaudhuij I, Lien N *et al*. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PLoS One* 2012, 7:e34742.
 18. van Stralen MM, te Velde SJ, Singh AS, De Bourdeaudhuij I, Martens MK, van der Sluis M *et al*. European Energy balance Research to prevent excessive weight Gain among Youth (ENERGY) project: Design and methodology of the ENERGY cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011, 11:65.
 19. Sassi F, Devaux M: OECD Obesity Update. In.; 2012.
 20. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Batrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P. Epidemiología de la obesidad infantil en España. Resultados del estudio enKid (1998- 2000): Ed Masson; 2001.
 21. Reilly JJ. Assessment of childhood obesity: national reference data or international approach? *Obes Res* 2002, 10:838-840.

22. Himes JH, Hannan P, Wall M, Neumark-Sztainer D. Factors associated with errors in self-reports of stature, weight, and body mass index in Minnesota adolescents. *Ann Epidemiol* 2005, 15:272-278.
23. Connor Gorber S, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007, 8:307-326.
24. Akinbami LJ, Ogden CL. Childhood overweight prevalence in the United States: the impact of parent-reported height and weight. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17:1574-1580.
25. Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics* 2009, 124 Suppl 1:S23-34.
26. Huybrechts I, Himes JH, Ottevaere C, De Vriendt T, De Keyzer W, Cox B *et al.* Validity of parent-reported weight and height of preschool children measured at home or estimated without home measurement: a validation study. *BMC Pediatr* 2011, 11:63.
27. Sanchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleon JJ, Fernandez-Quesada F, Sanchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013, 66:371-376.
28. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L *et al.* Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol* 2010, 109:397-404.
29. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillén L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol* 2006, 155:757-761.
30. Cinti S: Adipose tissue morphology: basic concepts and insights. In: *Progress in Obesity Research*. Edited by Guy-Grand B, Ailhaud G, vol. 8. London: John Libbey & Company Ltd; 1999: 1-12.

31. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND *et al.* Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009, 360:1500-1508.
32. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T *et al.* Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009, 360:1518-1525.
33. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH *et al.* Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012, 150:366-376.
34. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008, 453:783-787.
35. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008, 29:2959-2971.
36. Lafontan M, Girard J. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes Metab* 2008, 34:317-327.
37. Hickman IJ, Whitehead JP, Prins JB, Macdonald GA. Raised alanine transaminase and decreased adiponectin are features of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007, 9:438-440.
38. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004, 50:1511-1525.
39. Korner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M *et al.* Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 337:540-550.
40. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des* 2010, 16:1896-1901.

41. Silva TE, Colombo G, Schiavon LL. Adiponectin: A multitasking player in the field of liver diseases. *Diabetes Metab* 2014, 40:95-107.
42. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clin Cornerstone* 2008, 9:32-38; discussion 39-40.
43. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2548-2556.
44. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y afecto de obesidad. *An Pediatr (Barcelona, Spain : 2003)* 2013, 78:189.e181-189.e115.
45. Jeffery AN, Murphy MJ, Metcalf BS, Hosking J, Voss LD, English P *et al.* Adiponectin in childhood. *Int J Pediatr Obes* 2008, 3:130-140.
46. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003, 423:762-769.
47. Bernstein EL, Koutkia P, Ljungquist K, Breu J, Canavan B, Grinspoon S. Acute regulation of adiponectin by free fatty acids. *Metabolism* 2004, 53:790-793.
48. Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC, Szymonifka J, Schlett CL, Koenig W *et al.* Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers. *Obesity (Silver Spring)* 2015.
49. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 257:79-83.
50. Jaakkola JM, Pahkala K, Viitala M, Ronnema T, Viikari J, Niinikoski H *et al.* Association of Adiponectin with Adolescent Cardiovascular Health in a Dietary Intervention Study. *J Pediatr* 2015.

51. Rubin DA, McMurray RG, Hackney AC, Harrell JS. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2011, 76:123-129.
52. Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology* 2015.
53. Girard J, Lafontan M. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes Metab* 2008, 34:439-445.
54. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T *et al.* Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 76:245-250.
55. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007, 9:282-289.
56. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP *et al.* Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004, 279:12152-12162.
57. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martinez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18:2288-2294.
58. Valle M, Martos R, Gascon F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005, 31:55-62.
59. Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci* 2005, 97:164-170.

60. Leibel RL. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32 Suppl 7:S98-108.
61. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R *et al.* Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, 94:7001-7005.
62. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI *et al.* Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996, 379:632-635.
63. Walker CD, Naef L, d'Asti E, Long H, Xu Z, Moreau A *et al.* Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring: a potential role for leptin. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1144:189-202.
64. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, 19:525-546.
65. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G *et al.* Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:1139-1144.
66. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996, 334:292-295.
67. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002, 53:319-336.
68. Leshan RL, Bjornholm M, Munzberg H, Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14 Suppl 5:208S-212S.
69. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F *et al.* Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev* 2013, 34:377-412.

70. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004, 53 Suppl 1:S152-158.
71. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11:327-332.
72. Rentsch J, Levens N, Chiesi M. Recombinant ob-gene product reduces food intake in fasted mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 214:131-136.
73. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002, 110:1093-1103.
74. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, 387:903-908.
75. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994, 59:955-959.
76. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK *et al.* Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997, 46:701-710.
77. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002, 346:802-810.
78. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005, 90:10-14.
79. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc)* 2011, 75:63 e61-23.
80. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2015. *Diabetes Care* 2015, 38 Suppl 1:S14-93.

81. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000, 23:381-389.
82. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A *et al.* Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006, 29:1909-1914.
83. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics* 2000, 105:671-680.
84. Morrison KM, Xu L, Tarnopolsky M, Yusuf Z, Atkinson SA, Yusuf S. Screening for dysglycemia in overweight youth presenting for weight management. *Diabetes Care* 2012, 35:711-716.
85. Tfayli H, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009, 53:165-174.
86. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005, 52:1579-1609.
87. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29:571-578.
88. Elder DA, Prigeon RL, Wadwa RP, Dolan LM, D'Alessio DA. Beta-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:185-191.
89. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med* 2011, 22:8-12.
90. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Chaves-Gnecco D, Robertson R, Arslanian S. Fasting and 2-hour plasma glucose and insulin: relationship with risk factors for cardiovascular disease in overweight nondiabetic children. *Diabetes Care* 2010, 33:2674-2676.

91. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2009, 32:100-105.
92. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009, 117:241-250.
93. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009, 302:179-188.
94. Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, Andrada P, Ramirez B, Ibanez P *et al*. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care* 2014, 37:2813-2821.
95. Tonjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Bluher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2010, 5:e13911.
96. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 316:129-139.
97. Hocking SL, Wu LE, Guilhaus M, Chisholm DJ, James DE. Intrinsic depot-specific differences in the secretome of adipose tissue, preadipocytes, and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells. *Diabetes* 2010, 59:3008-3016.
98. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001, 109 Suppl 2:S135-148.
99. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006, 29 Suppl 1:S4-42.

100. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997, 100:1166-1173.
101. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML *et al.* Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:5189-5198.
102. Schwartz B, Jacobs DR, Jr., Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008, 31:783-788.
103. Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR, Steffen LM, Moran AM, Steinberger J *et al.* Heritability and genetic correlations of insulin sensitivity measured by the euglycaemic clamp. *Diabet Med* 2007, 24:1286-1289.
104. Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in african-american and Hispanic children. *Diabetes Care* 2002, 25:2184-2190.
105. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001, 50:2444-2450.
106. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006, 29:1599-1604.
107. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2534-2540.
108. Weigensberg MJ, Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Gower BA, Goran MI. Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children. *Obes Res* 2005, 13:1630-1637.

109. Ferguson MA, Gutin B, Le NA, Karp W, Litaker M, Humphries M *et al.* Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23:889-895.
110. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S *et al.* Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009, 49:1896-1903.
111. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T *et al.* Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 291:E697-703.
112. Wicklow BA, Wittmeier KD, MacIntosh AC, Sellers EA, Ryner L, Serrai H *et al.* Metabolic consequences of hepatic steatosis in overweight and obese adolescents. *Diabetes Care* 2012, 35:905-910.
113. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK *et al.* Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28:1257-1263.
114. Peña-Quintana L, Colino E, Montesdeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P *et al.* Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005, 40:686-687.
115. LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Ghafoor Khan A, Goh KL *et al.* Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. In: *Guías mundiales de la WGO*. 2012.
116. Miquilena Colina ME, García Monzón C. Obesidad y enfermedad hepática. Obesidad e hígado graso. *GH continuada* 2011, 10:208-218.
117. Boyraz M, Hatipoglu N, Sari E, Akcay A, Taskin N, Ulucan K *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014, 8:e356-363.

118. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005166.
119. Mauras N, DelGiorno C, Hossain J, Bird K, Killen K, Merinbaum D *et al.* Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance--effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012, 25:33-40.
120. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008, 152:160-164.
121. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007, 8:299-306.
122. Berenson GS, Bogalusa Heart Study I. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (Black/White) population. *Am J Med Sci* 2001, 322:293-300.
123. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007, 24:451-463.
124. Alberti KG. Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? *Diabetes Obes Metab* 2007, 9 Suppl 1:12-16.
125. American Diabetes A. Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005, 28 Suppl 1:S1-79.
126. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2008.
127. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM *et al.* A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010, 33:1665-1673.

128. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, Ridaura RL, Gonzales-Villalpando C. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetologia* 2009, 52:818-824.
129. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009, 10 Suppl 12:17-32.
130. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005, 54:1735-1743.
131. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC *et al.* Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003, 362:951-957.
132. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R *et al.* Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007, 30:753-759.
133. Uwaifo GI, Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Nicholson JC, Bonat SH *et al.* Differences in insulin secretion and sensitivity of Caucasian and African American prepubertal children. *J Pediatr* 2002, 140:673-680.
134. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985, 6:45-86.
135. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237:E214-223.
136. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412-419.

137. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004, 144:47-55.
138. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987, 79:790-800.
139. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979, 236:E667-677.
140. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS *et al.* Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:1096-1101.
141. Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes* 2014, 15:151-161.
142. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2402-2410.
143. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999, 22:1462-1470.
144. Bender R. Determination of the area under a curve. *Diabetes Care* 1994, 17:1223; author reply 1225-1226.
145. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994, 17:152-154.
146. Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med* 1995, 12:931.

147. Boyko EJ, Jensen CC. Do we know what homeostasis model assessment measures? If not, does it matter? *Diabetes Care* 2007, 30:2725-2728.
148. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ *et al.* Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr* 2007, 66.
149. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000, 23:57-63.
150. Sjaarda L, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Bertolet M, Arslanian S. Measuring beta-cell function relative to insulin sensitivity in youth: does the hyperglycemic clamp suffice? *Diabetes Care* 2013, 36:1607-1612.
151. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4231-4237.
152. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res* 2009, 71:65-74.
153. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998, 102:E29.
154. Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano coordinador: Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. In.: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Guía de práctica clínica AATRM N° 2007/25; 2009.

155. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes: A National Clinical Guideline: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010.
156. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP *et al*. Interventions for treating obesity in children. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD001872.
157. Fleming JW, McClendon KS, Riche DM. New obesity agents: lorcaserin and phentermine/topiramate. Ann Pharmacother 2013, 47:1007-1016.
158. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. Nutrition 2000, 16:961-966.
159. Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathe A. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. Neuropsychopharmacology 2003, 28:1292-1299.
160. Taylor JR, Dietrich E, Powell J. Lorcaserin for weight management. Diabetes Metab Syndr Obes 2013, 6:209-216.
161. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP *et al*. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med 2010, 363:905-917.
162. US Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). In.; 2010.
163. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. Pharmacotherapy 2002, 22:814-822.
164. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005, 293:2873-2883.

165. Czernichow S, Lee CM, Barzi F, Greenfield JR, Baur LA, Chalmers J *et al*. Efficacy of weight loss drugs on obesity and cardiovascular risk factors in obese adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2010, 11:150-158.
166. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr* 2014, 168:178-184.
167. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012, 122:253-270.
168. Kumar N, Dey CS. Metformin enhances insulin signalling in insulin-dependent and-independent pathways in insulin resistant muscle cells. *Br J Pharmacol* 2002, 137:329-336.
169. Hardie DG. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32 Suppl 4:S7-12.
170. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996, 334:574-579.
171. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:4059-4067.
172. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999, 58 Suppl 1:31-39; discussion 75-82.
173. He L, Sabet A, Djedjos S, Miller R, Sun X, Hussain MA *et al*. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009, 137:635-646.
174. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007, 100:328-341.

175. Leverve XM, Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir EA, Chauvin C *et al.* Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabetes Metab* 2003, 29:6S88-94.
176. Krishan S, Richardson DR, Sahni S. Adenosine monophosphate-activated kinase and its key role in catabolism: structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation. *Mol Pharmacol* 2015, 87:363-377.
177. Alexandre KB, Smit AM, Gray IP, Crowther NJ. Metformin inhibits intracellular lipid accumulation in the murine pre-adipocyte cell line, 3T3-L1. *Diabetes Obes Metab* 2008, 10:688-690.
178. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008, 51:1552-1553.
179. Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, Gaillard RC, Pralong FP. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2007, 148:507-511.
180. Stevanovic D, Janjetovic K, Misirkic M, Vucicevic L, Sumarac-Dumanovic M, Micic D *et al.* Intracerebroventricular administration of metformin inhibits ghrelin-induced Hypothalamic AMP-kinase signalling and food intake. *Neuroendocrinology* 2012, 96:24-31.
181. Duan Y, Zhang R, Zhang M, Sun L, Dong S, Wang G *et al.* Metformin inhibits food intake and neuropeptide Y gene expression in the hypothalamus. *Neural Regen Res* 2013, 8:2379-2388.
182. Hayes MR, Skibicka KP, Bence KK, Grill HJ. Dorsal hindbrain 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase as an intracellular mediator of energy balance. *Endocrinology* 2009, 150:2175-2182.
183. Adeyemo MA, McDuffie JR, Kozlosky M, Krakoff J, Calis KA, Brady SM *et al.* Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17:363-370.

184. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 1998, 6:47-53.
185. Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G *et al.* Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest* 1998, 28:441-446.
186. Kim YW, Kim JY, Park YH, Park SY, Won KC, Choi KH *et al.* Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes* 2006, 55:716-724.
187. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI *et al.* A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011, 365:1969-1979.
188. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E *et al.* Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism* 2001, 50:856-861.
189. Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med* 1998, 104:490-492.
190. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006, 354:731-739.
191. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001, 107:E55.
192. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F *et al.* Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:2074-2080.

193. Fu JF, Liang L, Zou CC, Hong F, Wang CL, Wang XM *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)* 2007, 31:15-22.
194. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008, 21:339-348.
195. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr* 2008, 152:817-822.
196. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, Clark HE, McKay WM, Schauteet VD *et al.* Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine* 2009, 36:141-146.
197. Wiegand S, l'Allemand D, Hubel H, Krude H, Burmann M, Martus P *et al.* Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol* 2010, 163:585-592.
198. Wilson DM, Abrams SH, Aye T, Lee PD, Lenders C, Lustig RH *et al.* Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010, 164:116-123.
199. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, McDuffie JR, Kozlosky M, Sebring NG *et al.* Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2011, 60:477-485.
200. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jimenez E, Munoz-Noriega N, Garcia-Morales LM, Leanos-Perez C *et al.* The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012, 25:41-49.

201. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F *et al.* Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:322-329.
202. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001, 50:1457-1461.
203. Rynders C, Weltman A, Delgiorno C, Balagopal P, Damaso L, Killen K *et al.* Lifestyle intervention improves fitness independent of metformin in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2012, 44:786-792.
204. Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sánchezm E *et al.* Curvas y tablas de crecimiento (0-18 años). Bilbao: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegoza; 1998.
205. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodriquez G, Sarria A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children--gender related differences. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53:429-433.
206. Tanner JM. Growth at adolescence, with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity, 2d edn. Oxford,: Blackwell Scientific Publications; 1962.
207. Yeste D, Carracosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)* 2011, 75:135.e131-135.e139.
208. Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Martínez G, Hawkins F, Argente J. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm Res Paediatr* 2013, 80:363-370.
209. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care* 2010, 33:2225-2231.

210. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:2136-2145.
211. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B *et al.* Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes* 2012, 61:606-614.
212. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003, 46:3-19.
213. Cali AM, Man CD, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M *et al.* Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2009, 32:456-461.
214. Echwald SM, Clausen JO, Hansen T, Urhammer SA, Hansen L, Dinesen B *et al.* Analysis of the relationship between fasting serum leptin levels and estimates of beta-cell function and insulin sensitivity in a population sample of 380 healthy young Caucasians. *Eur J Endocrinol* 1999, 140:180-185.
215. Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008, 39:715-728.
216. Catli G, Anik A, Tuhan HU, Kume T, Bober E, Abaci A. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Peptides* 2014, 56:72-76.
217. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004, 350:2362-2374.
218. Wang Q, Yin J, Xu L, Cheng H, Zhao X, Xiang H *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Chinese schoolchildren: comparison of two definitions

and assessment of adipokines as components by factor analysis. BMC Public Health 2013, 13:249.

219. Zaletel J, Barlovic DP, Prezelj J. Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes. J Endocrinol Invest 2010, 33:514-518.
220. Rasmussen SS, Glumer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. Diabetologia 2008, 51:249-257.
221. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 1998, 95:2498-2502.
222. Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, Gotoh T, Matsumoto M, Wada I *et al.* Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98:10845-10850.
223. He S, Wang S, Chen X, Jiang L, Peng Y, Li L *et al.* Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus: 15-year prospective study in a general population. Metabolism 2012, 61:30-36.
224. Magge SN, Stettler N, Koren D, Levitt Katz LE, Gallagher PR, Mohler ER, 3rd *et al.* Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96:1549-1554.
225. Koch CE, Lowe C, Legler K, Benzler J, Boucsein A, Bottiger G *et al.* Central adiponectin acutely improves glucose tolerance in male mice. Endocrinology 2014, 155:1806-1816.
226. Gower BA, Granger WM, Franklin F, Shewchuk RM, Goran MI. Contribution of insulin secretion and clearance to glucose-induced insulin concentration in

- african-american and caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2218-2224.
227. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S *et al*. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes* 2008, 9:567-576.
228. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006, 163:2072-2079.
229. Lustig RH, Mietus-Snyder ML, Bacchetti P, Lazar AA, Velasquez-Mieyer PA, Christensen ML. Insulin dynamics predict body mass index and z-score response to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children. *J Pediatr* 2006, 148:23-29.
230. Riccio A, Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin. *Diabetes Metab* 1991, 17:180-184.
231. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999, 131:182-188.

X. ABREVIATURAS

ADA: Asociación americana de Diabetes

ADP: Adiponectina

AEP: Asociación Española de Pediatría

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas

AGL: Ácidos grasos libres

AgRP: Péptido relacionado con Agouti

AKT: Protein Kinasa B

ANOVA: Análisis de la varianza

AMPK: Quinasa dependiente de AMP

APO A: Apolipoproteína A

APO B: Apolipoproteína B

APEG: Grupo Endócrino Pediátrico Australasiano

APPES: Sociedad Endócrino Pediátrico de la Asia Pacífica

ARC: Núcleo arcuato del hipotálamo

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanin aminotransferasa

MSH- α : Hormona estimulante de los melanocitos

BDNF: Factor neurotrópico derivado del cerebro

BHE: Barrera hematoencefálica

CART: Transcriptor relacionado con la anfetamina y cocaína

CCK: Colescitoquinina

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

CIN: Perímetro de cintura

CRF: Factor hipotalámico liberador de ACTH

CT: Colesterol total

CV: Coeficiente de variación

DHM: Hipotálamo dorsomedial

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DEXA: Dual-energy X ray absorptionatry

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.
EEUU: Estados Unidos de América
EEMJ: Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.
EGIR: European Group for the study of Insulin Resistance
ECV: Enfermedad cardiovascular
ELISA: Enzimoimmunoanálisis
ESPE: Sociedad Europea de Pediatría Endocrinología
FSIVGTT: Frequently sampled intravenous glucose tolerance
Gr: Gramo
HDM: hipotálamo dorsomedial
HDL-c: Lipoproteína de elevada densidad
HMW: Alto peso molecular
HTA: Hipertensión arterial
HOMA: Homeostatic Model Assessment
HVM: Hipotálamo ventromedial
HMW-ADP: adiponectina de alto peso molecular
IC: Intolerancia a la glucosa
IDF: International Diabetes Federation
IHC: Intolerancia a los hidratos de carbono
IMC: Índice de masa corporal
IOTF: International Obesity Task Force
ISPAD: Sociedad Internacional de Diabetes en la Infancia y la Adolescencia
Kg: Kilogramo
LDL-c: Lipoproteína de baja densidad
LPL: Lipoproteína lipasa
LMW: Bajo peso molecular
LWSES: Sociedad de Pediatría Endocrinológica Lawson Wilkins
MC4R: Receptor de melanocortina 4
NPV: Núcleo paraventricular del hipotálamo
NPY: Neuropeptido Y
MHC: Hormona de concentración de melanina

mmHg: Milímetros de mercurio

OB-R: Receptor de leptina

ObRa: Isoforma corta del receptor de leptina Ra.

ObRb: Isoforma larga del receptor de leptina Rb.

ObRc: Isoforma corta del receptor de leptina Rc.

ObRe: Isoforma soluble del receptor de leptina Re

ObRf: Isoforma soluble del receptor de leptina Rf

OMS: Organización Mundial de la Salud

sOB-R: Receptor soluble de leptina.

PYY: Péptido YY

PC: Perímetro de cintura

PCR: Proteína C reactiva

PPAR- γ : Peroxisome proliferator activated receptors γ

POMC: Proopiomelancortina

QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index

RBP4: Retinol binding protein 4

RE: Retículo endoplasmático

RI: Resistencia a la insulina

RMN: Resonancia magnética nuclear

SLEP: Sociedad Latino-Americana de Endocrinología Pediátrica

SM: Síndrome metabólico

SOP: Síndrome ovario poliquístico

SDS: *Standard deviation error*

SNC: Sistema nervioso central

T-ADP: Adiponectina total

TA: Tensión arterial

TAB: tejido adiposo blanco

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: tejido adiposo marrón

TAS: Tensión arterial sistólica

TG: Triglicéridos

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa

UCP1: Proteína desacoplante 1

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad